

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Potenciais Terapêuticos da Canábis Medicinal

Mecanismos Antitumorais

Inês Campos Lima

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Potenciais Terapêuticos da Canábis Medicinal

Mecanismos Antitumorais

Inês Campos Lima

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia

Orientador: Professora Doutora Catarina Dias (Professora auxiliar)

2019

Resumo

As propriedades medicinais da *Cannabis sativa* L. são conhecidas desde a antiguidade. A descoberta de um sistema endocanabinóide, bem como os significativos avanços científicos verificados nos últimos anos, permitiram à comunidade científica conhecer melhor as ações farmacológicas e sinérgicas, a farmacocinética e os efeitos adversos dos canabinóides. Foi igualmente reconhecido um enorme potencial terapêutico destas substâncias, nomeadamente no tratamento da dor crónica, da sintomatologia associada à quimioterapia, à espasticidade, epilepsia, redução de náuseas e vômitos, estimulação do apetite, glaucoma e síndrome de la Tourette. A canábida provou ainda efeitos antitumorais em diferentes modelos cancerígenos, através de vários mecanismos de inibição da proliferação, angiogénese, metastização e quimiorresistência. Os estudos que confirmam a possibilidade de utilização terapêutica segura e com baixa toxicidade, permitiram a recente aprovação em Portugal, e noutros países, da utilização terapêutica de medicamentos, preparações e substâncias à base de canábida. Contudo, é ainda muito reduzida a sua utilização clínica. Em conclusão, apesar dos resultados promissores da utilização da canábida medicinal em diversas patologias, o uso clínico dos canabinóides é ainda controverso, sendo necessários mais estudos para a sua utilização na prática clínica baseada na evidência.

Palavras-chave: Canábida; Fitocanabinóides; Endocanabinóides; Terapêuticas; Antitumoral.

Abstract

The medicinal properties of *Cannabis sativa* L. have been known since ancient times. The discovery of an endocannabinoid system, as well as significant scientific advances in recent years, has enabled the scientific community to better understand the pharmacological and synergistic actions, pharmacokinetics and adverse effects of cannabinoids. A huge therapeutic potential of these substances has also been recognized, notably in the treatment of chronic pain, chemotherapy-associated symptomatology, spasticity, epilepsy, reduction of nausea and vomiting, appetite stimulation, glaucoma and Tourette's syndrome. Cannabis has also proven antitumor effects in different carcinogenic models through various mechanisms of proliferation inhibition, angiogenesis, metastasis and chemoresistance. Numerous studies confirming the possibility of safe and low-toxicity therapeutic use have led to recent approval in Portugal and other countries for the therapeutic use of cannabis-based medicines, preparations and substances. However, its clinical use is still very limited. In conclusion, despite the promising results of the use of medicinal cannabis in various pathologies, the clinical use of cannabinoids is still controversial, and further studies are required for its use in evidence-based clinical practice.

Key-words: Cannabis; Phytocannabinoids; Endocannabinoids; Therapeutics; Antitumor activity.

Agradecimentos

Quero expressar o meu enorme agradecimento a todos que de alguma forma contribuíram para a realização desta tese.

Em primeiro lugar, à Professora Catarina Dias, orientadora desta monografia, a minha gratidão por todos os ensinamentos, apoio e disponibilidade incondicional, assim como na confiança em mim depositada para a concretização deste trabalho. Foi um imenso prazer poder partilhar consigo, o crescente interesse e importância do conhecimento e divulgação nesta área.

A todos os meus colegas e amigos, pelos bons e maus momentos, pelas memórias inesquecíveis que partilhámos, e também por todos os objetivos concretizados ao longo destes 5 anos. Especialmente, à minha amiga Catarina, parceira de todas as horas, pela sua inteligência e imaginação fundamentais para finalizar esta longa caminhada.

O meu agradecimento profundo ao meu companheiro incansável, André, por toda a compreensão e apoio que foram essenciais para superar as dificuldades encontradas no decorrer desta fase.

Não posso deixar ainda de homenagear com muito amor e carinho os meus pais, por me terem permitido a realização deste percurso académico e por sempre me terem incentivado e acreditado em mim.

Finalmente, agradeço àqueles que preenchem a minha vida e que de algum modo com o seu suporte e a sua amizade me incentivaram e motivaram ao longo desta etapa.

Índice

Resumo.....	2
Abstract.....	2
Índice	4
Lista de Abreviatura	6
Índice de Figuras.....	8
1. Introdução	9
2. Objetivos	10
3. Materiais e métodos	10
4. Resultados e discussão.....	10
4.1 <i>Cannabis sativa</i> L.....	10
4.2 Fitocanabinóides e terpenos	12
4.2.1 Delta-9-tetra-hidrocanabinol	12
4.2.2 Delta-8-tetra-hidrocanabinol	13
4.2.3 Canabidiol	13
4.2.4 Canabigerol.....	14
4.2.5 Canabinol.....	14
4.2.6 Canabicromeno.....	14
4.2.7 Delta-9-tetra-hidrocanabivarina	15
4.2.8 Canabidivarina	15
4.2.9 Ácido tetra-hidrocanabinol.....	15
4.2.10 Ácido canabidiólico.....	15
4.2.11 Terpenos.....	16
4.2.12 Medicamentos à base de <i>C. sativa</i>	16
4.3 Sistema endocanabinóide	18
4.4 Tolerância e segurança	21
4.5 ADME.....	22
4.5.1 Absorção.....	22
4.5.2 Distribuição	23
4.5.3 Metabolismo.....	23
4.5.4 Eliminação	24
4.6 Potenciais terapêuticos	25
4.6.1 Antiemético	25
4.6.2 Estimulantes de apetite	26
4.6.3 Espasticidade em esclerose múltipla.....	26
4.6.4 Epilepsia infantil refratária	26

4.6.5	Dor crónica e cuidados paliativos	27
4.6.6	Síndrome de la Tourette.....	27
4.6.7	Glaucoma.....	27
4.6.8	Outras aplicações medicinais	28
4.7	Propriedades e mecanismos antitumorais	29
4.7.1	Crescimento tumoral	30
4.7.2	Angiogénese	33
4.7.3	Invasão e metastização.....	33
4.7.4	Interação dos canabinóides com o sistema imunitário.....	34
4.7.5	Prática Clínica	35
4.7.6	Interações medicamentosas.....	36
5.	Conclusão	38
	Referências bibliográficas	40

Lista de Abreviatura

Δ 8-THC	Δ 8-Tetra-hidrocanabinol
Δ 9-THC	Δ 9-Tetra-hidrocanabinol
Δ 9-THCV	Δ 9-Tetra-hidrocanabivarina
2-AG	2-Araquidonilglicerol
5-HT	Recetor de serotonina
7-OH-THC	7-Hidroxi- Δ 9-tetra-hidrocanabinol
11-OH-THC	11-Hidroxi- Δ 9-tetra-hidrocanabinol
11-COOH-THC	11-Nor-9-carboxi- Δ 9-tetra-hidrocanabinol
AA	Ácido araquidónico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEA	Anandamida (<i>N</i> -araquidonoetanolamina)
Akt	Proteína cinase B
Ang-2	Angiopietina 2
ATF4	Fator de ativação da transcrição 4
cAMP	Adenosina monofosfato cíclico
CB1	Recetor canabinóide 1
CB2	Recetor canabinóide 2
CBC	Canabicromeno
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido canabigerólico
CBDV	Canabidivarina
CBG	Canabigerol
CBN	Canabinol
Cdc25A	Proteína reguladora do ciclo celular 25
Cdk2	Ciclina dependente da cinase 2
c-Myc	Pro-oncogene
COX-2	Ciclooxigenase 2
CYP	Citocromo P450 e suas isoenzimas
CXCR4	Recetor de quimiocina tipo 4
EGF	Fator de crescimento epitelial
ER	Recetor de estrogénios
eIF2 α	Fator de iniciação de transdução eucariota 2 α
ERK	Cinase regulada pela sinalização extracelular
ETA	Etanolamina
FAAH	Hidrolase da amida de ácidos gordos
FABPs	Proteínas de ligação a ácidos gordos
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GPR18	Potencial recetor canabinóide

GPR55	Recetor canabinóide órfão ligado à proteína G
HER2	Recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2
ICAM-1	Molécula de adesão intracelular
ID-1	Proteína de inibição da ligação ao ADN
jun-D	Fator de transcrição pro-oncogénico
LOX-5	Lipoxigenase tipo 5
LPI	Lisofosfatidilinositol
LTB4	Leucotrieno B4
MAGL	Monoacilglicerol lípase
MAPK	Proteína cinase ativadora do mitogénio
Met-F-AEA	Análogo metilado e fluorado da AEA
MMP	Metaloproteinases de matriz
mTORC	Alvo da rapamicina nos mamíferos
NAPE	<i>N</i> -acil-fostatiletanolamina
NF- κ B	Fator nuclear kappa B
NK	Células <i>Natural Killers</i>
OEA	Oleiletanolamida
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogénio tipo 1
PLD	Fosfolipase-D
PEO	Palmitoiletanolamida
PPAR	Recetor ativado por proliferação de peroxissomas
pRb	Proteína de retinoblastoma
Ras	Proteínas da superfamília das proteínas G
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SIDA	Síndrome de imunodeficiência adquirida
Sox-2	Regulação de proteínas determinantes do sexo na região Y
TIMP-1	Inibidor tecidual de metaloproteinases de matriz 1
THCA-A	Ácido tetra-hidrocanabinol
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TRB3	Tribio-homólogo 3
TRP	Família de recetores de potencial transitório
TRPA	Recetores TRP anquirina
TRPM	Recetores TRP melastatina
TRPV	Recetores TRP vanilóide
VEGF	Fator vascular de crescimento endotelial
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Índice de Figuras

	Pág.
Figura 1. <i>Cannabis sativa</i> L. A - Planta masculina, B - Planta feminina.	11
Figura 2. Estruturas químicas dos principais fitocanabinóides, endocanabinóides e canabinóides sintéticos.	17
Figura 3. Sistema endocanabinóide no sistema nervoso, processo de biossíntese e degradação dos endocanabinóides.	19
Figura 4. Sinalização e degradação dos endocanabinóides.	20
Figura 5. Metabolismo do Δ^9 -THC: reações de fase I e de fase II.	24
Figura 6. Resumo da ação dos fitocanabinóides em diversas patologias.	25
Figura 7. Mecanismos de sinalização antitumoral.	29
Figura 8. Apoptose induzida pelos canabinóides após estimulação do <i>stress</i> no retículo endoplasmático (ER) e autofagia.	31
Figura 9. Mecanismo proposto para indução da apoptose em carcinoma hepatocelular.	32
Figura 10. Mecanismo proposto para a degradação do complexo HER2 - CB2.	33
Figura 11. Representação geral das vias de sinalização envolvidas nos efeitos anti-inflamatórios do CBD.	35
Figura 12. Exemplos de estudos de coadministração de Δ^9 -THC e/ou CBD com medicamentos quimioterapêuticos.	37

1. Introdução

A *Cannabis sativa* L. é uma espécie com uma longa história de uso Humano para fins medicinais, recreativos, rituais religiosos e produção têxtil (1,2). Com evidências arqueológicas de cultivo na China que remetem a mais de 10 000 anos (2,3), sendo conhecidas as suas ações desde a antiguidade e descrito o seu uso na forma de tinturas ou chás (4). Integrou a farmacopeia americana e britânica até 1971, altura da sua designação como droga ilegal (5). Apesar desta proibição, vários investigadores reconheceram o seu potencial fitoterapêutico e permitiram avanços científicos revolucionários para a saúde e para a produção, utilização e venda de produtos derivados da planta, conduzindo a alterações na legislação em vários países (6).

Numerosos ensaios *in vitro* e *in vivo* de extratos de *C. sativa*, canabinóides puros e análogos sintéticos demonstraram os seus benefícios terapêuticos como analgésicos, anti-inflamatórios, anticonvulsivantes, ansiolíticos, antiepiléticos, neuroprotetores e antitumorais, entre outros (7–11). Temos hoje um conhecimento mais profundo destes efeitos farmacológicos e dos mecanismos de ação subjacentes, sendo a maioria explicada através do sistema endocanabinóide (12,13).

Recentemente, em Portugal, foram aprovadas preparações e substâncias à base de *Cannabis sativa* L. para pacientes com espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medular; dor crónica associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso; síndrome de la Tourette; epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut; náuseas e vômitos resultantes da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada contra VIH e hepatite C; estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA; e glaucoma resistente à terapêutica tradicional (14). Porém, pouca informação se encontra ainda disponível que permita a comunicação e atualização dos profissionais de saúde, e orientação dos prescritores sobre os benefícios e riscos da utilização da *Cannabis sativa* L. nas diversas indicações terapêuticas.

Existe também interesse crescente no uso clínico dos canabinóides, quer para o tratamento sintomático de pacientes com cancro, quer em cuidados paliativos (15), mas também direcionados para os efeitos antineoplásicos, demonstrados em estudos com extensa gama de células cancerígenas e em alguns modelos animais (16–20). Nestes estudos sugere-se que os canabinóides inibem a progressão cancerígena por inibição da proliferação celular com indução da apoptose e autofagia, assim como da angiogénese, metastização, quimiorresistência e, ainda, através do aumento da carga imunológica do tumor (20,21). Contudo, mais investigação clínica é necessária para que as substâncias e preparações à base de cânabis se tornem parte da terapêutica oncológica baseada na evidência.

2. Objetivos

O presente trabalho pretende caracterizar a canábis, os seus compostos ativos, a sua atividade farmacológica e o sistema endocanabinóide, os efeitos adversos e as indicações terapêuticas mais investigadas, tendo como principal foco os desenvolvimentos científicos relativos ao seu potencial anticancerígeno.

3. Materiais e métodos

A pesquisa bibliográfica efetuada para a realização deste trabalho teve por base a PubMed e o Google Scholar. As expressões utilizadas foram *Cannabis sativa* L., *medical cannabis*, *endocannabinoid system*, *phytocannabinoids*, *pharmacological effects*, *therapeutics* e *antitumor*, cruzadas entre si. Com base na análise dos *abstracts* foram excluídos os artigos científicos nos quais os resultados eram relativos a cânhamo ou *hemp*. Como complemento às pesquisas realizadas nas bases de dados internacionais acima referidas, foram também realizadas pesquisas em *sites* institucionais de referência: Infarmed, EMA, EMCDDA SICAD e OMS.

4. Resultados e discussão

4.1 *Cannabis sativa* L.

Cannabis sativa L. é uma *Cannabaceae* originária do sul da Ásia que, atualmente, se pode encontrar em todos os climas temperados e tropicais. Trata-se de uma planta fibrosa hermafrodita, que atinge aproximadamente 5 m de altura (**Figura 1**) (2,22). No âmbito botânico estão caracterizadas mais de 700 variedades em três subespécies: *Cannabis sativa* subsp. *sativa* (1-20% Δ^9 -THC) referida como a mais alta e arbustiva, sendo a que provoca maior estimulação e energia (23); *Cannabis sativa* subsp. *indica*, mais curta e com folhas mais largas, também com propriedades psicoativas mas descritas como calmantes; *Cannabis sativa* subsp. *ruderalis*, a mais pequena e considerada daninha, com níveis baixos de canabinóides (8,22,24). As fibras da planta, mais conhecidas como cânhamo, são utilizadas para diversos fins industriais e, por obrigação legal, podem apresentar até 0,2% de Δ^9 -THC (25).



Figura 1. *Cannabis sativa* L. **A** - Planta masculina, **B** - Planta feminina, 1) e 2) flor masculina, 3) flor feminina, 4) grãos de pólen, 5) flor feminina: pistilo com bráctea, 6) flor feminina: pistilo sem bráctea, 7) flor feminina: pistilo com óvulo, 8) semente (aquénio: semente com bráctea), 9) semente sem bráctea, 10) a 13) semente (Adaptado de 177).

Na planta feminina não fertilizada são sintetizados, dentro de células secretoras dos tricomas glandulares, os maiores níveis de fitocanabinóides e terpenos, sendo que os métodos de extração mais comuns são com etanol ou azeite (27–29). Devido à exigência de controle de qualidade das preparações de canábis, desde o cultivo (em condições de

temperatura e humidade adequadas), ao material vegetal seco, mas também devido à instabilidade dos compostos ativos, todos estes processos devem ser acompanhados por farmacêutico para que assim se garanta a segurança e eficácia dos medicamentos à base de extratos de *C. sativa*, ou formulações contendo apenas canabinóides (1).

4.2 Fitocanabinóides e terpenos

A canábida tem sido extensamente estudada devido à imensa versatilidade medicinal, tendo sido identificados mais de 500 compostos, dos quais 113 fitocanabinóides, mais de 200 terpenos (30), e outros constituintes como compostos nitrogenados (como a muscarina), flavonoides, fenilpropanóides, esteroides, vitaminas, xantonas, bifenilos, entre outros (31).

Os fitocanabinóides terpeno-fenólicos são compostos por C21, ou C22 nas formas carboxiladas com efeitos psicoativos (32), possuindo também substituintes monoterpénicos e alquilresorcinol (ver **Figura 2**) (33,34). Alguns canabinóides também podem ser obtidos de plantas como *Echinacea purpurea*, *E. angustifolia*, *Helichrysum umbraculigerum* e *black truffles* (35).

No que respeita à biossíntese, os fitocanabinóides e terpenos, têm um precursor comum, o geranyl pirofosfato, formado através da via da desoxixilulose fosfato (36). Depois sofre acoplamento com o ácido olivetólico ou com o ácido divarínico, por ação enzimática, produzindo ácidos (37). Comummente, as formas ácidas dos fitocanabinóides são descarboxiladas durante o processo de secagem e cura, dando origem a outros compostos (38).

4.2.1 Delta-9-tetra-hidrocanabinol

O delta-9-tetra-hidrocanabinol (Δ 9-THC) é o principal constituinte da *C. sativa*, produzido maioritariamente nas folhas e flores, sendo o principal responsável pelos efeitos psicoativos. Demonstrou ser um agonista parcial dos recetores canabinóides CB1 e CB2 (39), o que significa que, dependendo da célula, apresenta um perfil agonista-antagonista (40). Através da ativação destes recetores obtêm-se as propriedades analgésicas, relaxantes musculares e antiespasmódicas (41). E é também considerado um broncodilatador, antioxidante, neuroprotetor, antipruriginoso e com um poder anti-inflamatório 20 vezes superior ao da aspirina e o dobro do efeito da hidrocortisona (38,42).

Além da ação nestes recetores, o Δ 9-THC é considerado antagonista dos recetores 5-HT_{3A} e um modelador alostérico dos recetores opióides (43,44). Mostrou exibir ativação do recetor GPR55, antagonizando-o, com mobilização intracelular de cálcio, bem como ser capaz de inibir a resposta gerada pelo lisofosfatidilinositol (LPI), um ligando endógeno dos recetores GPR55 (45). Em alguns estudos mostrou-se como potente agonista dos recetores GPR18, dos recetores vanilóides (apresentando efeito agonista dos canais TRPV2, TRPV3 e

TRPV4), e também antagonista do recetor de melastatina, TRPM8 (46,47). Demonstrou ainda ser agonista dos recetores PPAR γ , através dos quais exerce efeitos como relaxante vascular e antitumoral (48,49).

4.2.2 Delta-8-tetra-hidrocanabinol

Como o nome faz prever, o delta-8-tetra-hidrocanabinol (Δ 8-THC) é um isómero do Δ 9-THC que difere apenas na posição da dupla ligação, sendo quimicamente mais estável (42). Apresenta efeito psicoativo e demonstrou ter efeitos moderados como agonista parcial dos recetores CB1 e CB2. Apesar de não haver muita literatura referente a este composto, admite-se que apresentará um perfil farmacológico idêntico ao do Δ 9-THC (50).

4.2.3 Canabidiol

O canabidiol (CBD) é o fitocanabinol mais comum nas fibras da *C. sativa* e o mais estudado, não só devido à sua versatilidade farmacológica, mas também por não possuir atividade psicoativa (38). Os estudos revelam que tem propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, ansiolíticas, anticonvulsivantes, antiemético, antioxidante, neuroprotetor e antitumoral (10,51–55).

Em relação à sua afinidade para os recetores canabinóides, manifesta efeitos antagonistas fracos nos recetores CB1 e CB2 (56), apresentando a capacidade de interagir como modelador alostérico negativo nos CB1 (57), confirmando a modelação aos efeitos do Δ 9-THC, diminuindo a ansiedade, taquicardia, sedação e sensação de fome (58–60). No recetor GPR55, atua como antagonista, impedindo a ligação ao GTP γ s e a ativação de Rho, um grupo de proteínas da superfamília das proteínas G e, ao contrário do Δ 9-THC, sem mobilização intracelular de cálcio (61,62). O canabidiol apresenta-se como antagonista do recetor GPR18, logo, com potencial utilização nas perturbações da migração celular, como a endometriose (45). Outros estudos revelam que é agonista total do recetor 5-HT $_1$ A, agonista parcial do 5-HT $_2$ A e antagonista não competitivo do 5-HT $_3$ A (63,64), projetando o seu possível papel como antidepressivo. Por ativação dos recetores adenosina A $_1$ A, o CBD pode intervir nas ações anti-inflamatórias e imunossupressoras (65). Além disto, atua como agonista na interação com os recetores TRPV1, inibindo a captação do endocanabinóide AEA e impedindo fracamente a sua hidrólise (66).

Diversos outros estudos *in vivo* referem o CBD como antagonista do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), assim como de outros fatores pró-inflamatórios, em roedores com artrite reumatoide (67), através da redução da formação de óxido nítrico e impedindo a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) (68). Apresenta ainda citotoxicidade numa ampla gama de linhas celulares tumorais (69).

4.2.4 Canabigerol

O canabigerol (CBG) é um fitocanabinol não psicoativo e a sua forma ácida (ácido canabigerólico, CBDA) é precursor de outros fitocanabinóides. Apresenta baixa afinidade para os recetores CB1 e CB2 (38), e demonstrou inibir fracamente a resposta da lisofosfatidilinositol (LPI) nos recetores GPR55 (70). O CBG é agonista fraco dos canais TRPV1 e TRPV2, mas potente dos TRPA1, e um forte antagonista de TRPM8, o que pode possibilitar a sua aplicação terapêutica no cancro da próstata (71,72). Ativa fortemente os recetores adrenérgicos α_2 , justificando os seus efeitos analgésicos, e bloqueia moderadamente o recetor 5-HT, sugerindo também propriedades antidepressivas (73).

Os efeitos analgésicos, antieméticos e a capacidade de bloquear a lipoxigenase parecem superar os do Δ^9 -THC (38). Demonstrou ainda efeitos antifúngicos (74) e inibição da proliferação de queratinócitos, sugerindo a possibilidade de utilização na psoríase (75). Mais recentemente, provou possuir propriedades anticarcinogénicas em doses elevadas, apresentando ação citotóxica sobre o carcinoma epitelióide humano e sendo dos canabinóides mais eficazes contra o cancro de mama (74,76).

4.2.5 Canabinol

O canabinol (CBN) é um metabolito oxidativo do Δ^9 -THC (77), psicoativo fraco e mostra correlação com os recetores CB1 e CB2, sendo agonista fraco dos mesmos (78). É agonista dos canais TRPV2, tendo interesse na utilização em queimaduras (46), e antagonista dos TRPM8, tal como o CBG, o que possibilita também a sua utilização no cancro da próstata (79). É descrito como sedativo, anticonvulsivante, anti-inflamatório e antibiótico no tratamento de infeções por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (74,80). Alguns estudos demonstraram a sua capacidade para inibir diversas enzimas como a ciclooxigenase, lipoxigenase e uma gama de enzimas do citocromo P450 (60,81,82), estimula a atividade da fosfolipase, importante interveniente no processo antitumoral (74), e na mobilização de células estaminais mesenquimais, promovendo a formação óssea (83), e pode ainda inibir proteínas resistentes de cancro da mama (84).

4.2.6 Canabicromeno

O canabicromeno (CBC) é um composto abundante na planta. Apesar de não apresentar grande afinidade para os recetores canabinóides CB1 e CB2, é o agonista mais potente dos recetores TRPA1, e é capaz de ativar os TRPV3 e TRPV4, mas bloqueia os recetores TRPM8 (72). Influencia diretamente o sistema endocanabinóide, inibindo a captação de AEA (50,72). O CBC possui atividade analgésica, potenciando o efeito do Δ^9 -THC, anti-inflamatória por inibição de macrófagos e MAGL, assim com atividade

antifúngica e antimicrobiana contra *Aspergillus niger* e *Staphylococcus aureus*, respectivamente (81,85).

4.2.7 Delta-9-tetra-hidrocanabivarina

A delta-9-tetra-hidrocanabivarina (Δ 9-THCV) é o derivado propílico do Δ 9-THC, com menor cadeia alquílica, diminuindo a lipofília e, conseqüentemente, exibe um perfil farmacológico diferente em certos alvos moleculares (86). Nos receptores CB2 em estudos *in vivo*, o Δ 9-THCV mostrou ser um agonista parcial, suprimindo a hiperalgesia e inflamação (87). Estudos recentes sugerem que também seja agonista parcial do recetor GPR55, ative os receptores 5-HT1A e vários subtipos de receptores TRP (72,88,89). Mostra propriedades anticonvulsivantes em roedores (90) e conduz a perda de peso, diminuição da gordura corporal e aumento de consumo energético em ratos obesos (91).

4.2.8 Canabidivarina

A canabidivarina (CBDV) é um composto não psicoativo, análogo propílico do CBD, isolado em 1969, mas ainda pouco investigado (38). Demonstra uma afinidade muito baixa para os receptores CB1 e CB2 (92), mas evidenciou atividade nos receptores TRP, ativando, particularmente, TRPA1, TRPM8 e TRPV4 (74). O composto inibe a diacilglicerol lipase (DAGL), e pode diminuir a atividade do endocanabinóide 2-AG (72). Possui potencial terapêutico no tratamento de náuseas e vômitos e na epilepsia devido aos seus efeitos anticonvulsivantes (93).

4.2.9 Ácido tetra-hidrocanabinol

O ácido tetra-hidrocanabinol (THCA-A) é um metabolito primário do ácido canabigerólico, que se converte em Δ 9-THC após descarboxilação, podendo tal ocorrer pela exposição à luz ultravioleta, armazenamento prolongado ou calor (94). Esta substância não atravessa a barreira hematoencefálica, sendo a sua ação exclusivamente periférica (95). No entanto, liga-se a ambos os receptores canabinóides, com maior afinidade para CB1 (92). O THCA-A interage eficientemente com os receptores TRPM8 e inibe a liberação do TNF- α (74). Para além disso, reduz a viabilidade celular de diferentes células cancerígenas *in vitro*, e pode ter ainda ação imunomoduladora, atividade anti-inflamatória, neuroprotetora e antineoplásica (74).

4.2.10 Ácido canabidiólico

O ácido canabidiólico (CBDA) é o precursor do CBD, interage com os receptores GPR55, TRPV1, TRPM8 e 5-HT1A, inibe a COX-1 e COX-2 (50,96), e verificaram-

se efeitos antieméticos significativos *in vivo* (74). Em concentrações elevadas pode impossibilitar a ativação das enzimas de degradação do sistema endocanabinóide (72).

4.2.11 Terpenos

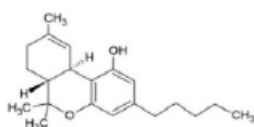
Já foram descritos mais de 200 terpenos na *C. sativa*, todavia poucos estudos se centraram nas suas ações farmacológicas e no seu importante sinergismo com os fitocanabinóides (38). Estes compostos conferem cheiro e sabor característicos à planta, são reconhecidos como seguros, apresentam acentuada diversidade estrutural e a sua quantidade aumenta com a exposição à luz, mas diminui com a fertilidade do solo (97). Usualmente, os monoterpenos, como o limoneno, mirceno e pineno, estão em maiores quantidades na planta fresca e são compostos voláteis, sendo que alguns são repelentes de insetos (98). Os sesquiterpenos, como o cariofileno, conferem sabor amargo, repelindo os animais de pasto (27). Em particular, é de salientar a interação fitocanabinóides-terpenóides, designada 'efeito entourage', que pode conduzir a um sinergismo marcante no tratamento da dor, depressão, ansiedade, inflamação, dependência, infecções fúngicas e bacterianas, como no tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, assim como na epilepsia e no cancro (38).

As misturas de mono e sesquiterpenos determinam a viscosidade dos extratos obtidos, mas também exibem efeitos terapêuticos exclusivos que podem contribuir para os efeitos sépticos e sinérgicos dos extratos medicinais. A *C. sativa* requer um enorme cuidado na manutenção da qualidade, tanto a nível de condições controladas (luz, calor e humidade), como de técnicas utilizadas, de modo a fornecer uma consistência adequada e cumprir as Boas Práticas de Fabrico.

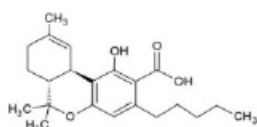
4.2.12 Medicamentos à base de *C. sativa*

Para além dos fitocanabinóides, foram sintetizados centenas de canabinóides, quimicamente idênticos a alguns dos encontrados naturalmente na planta, com o intuito de obter um melhor perfil de segurança e potenciar mecanismos de ação específicos (**Figura 2**) (31,96).

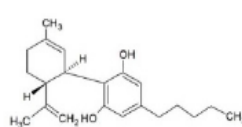
- **Fitocanabinóides**



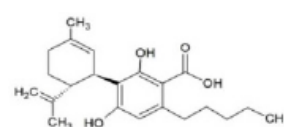
Δ9-THC



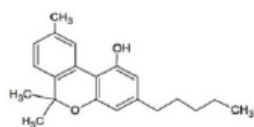
THCA-A



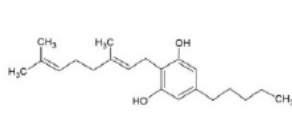
CBD



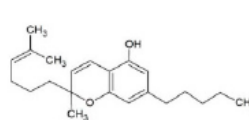
CBDA



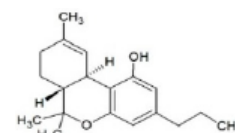
CBN



CBG

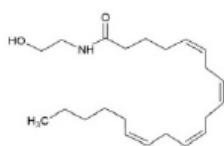


CBC

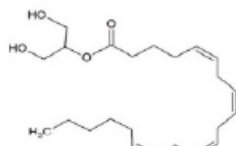


THCV

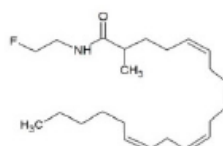
- **Endocanabinóides**



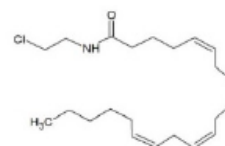
AEA



2-AG

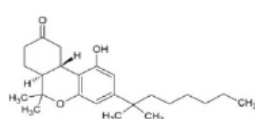


Met-F-AEA

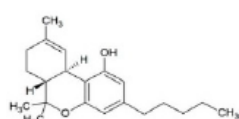


ACEA

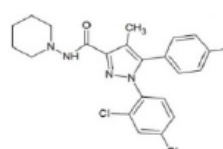
- **Canabinóides sintéticos**



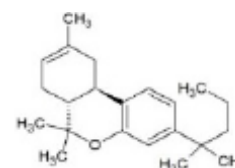
**Nabilona
(Cesamet®)**



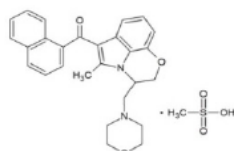
**Dronabinol
(Marinol®)**



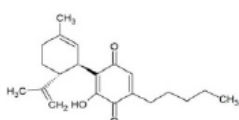
AM251



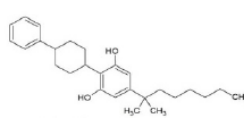
JWH-133



WIN 55,212-2



HU-331, CBDHQ



O-1663

Figura 2. Estruturas químicas dos principais fitocanabinóides, endocanabinóides e canabinóides sintéticos (Adaptado de 94).

Na Europa, já foram aprovados medicamentos à base de canabinóides, desde cápsulas, extrato da planta para *spray* oral e flores secas para vaporização ou uso em chá (99). O medicamento com mais sucesso comercial é designado Sativex® (solução para nebulização oral constituída por Δ9-THC e CBD na proporção de 1:1), confirmando, através de ensaios clínicos, a sua eficácia nos cuidados paliativos em diversos tipos de dor intensa, assim como no tratamento de espasmos musculares e dor em pacientes com esclerose múltipla refratária e como antiemético (100). Recentemente, foi também aprovado o Epidiolex®, um derivado de um extrato rico em CBD (14,31,99,101). Para além destes,

outros produtos estão disponíveis, como o Marinol® (dronabinol), que contém um análogo sintético do Δ^9 -THC, que é utilizado em solução oral no tratamento de náuseas e vômitos associados à quimioterapia, em cápsulas para a anorexia em doentes com SIDA, e em *spray* para tratamento da dor neuropática e dor associada a espasticidade na esclerose múltipla (102), e o Cesamet® (nabilona), contendo Δ^9 -THC de síntese, utilizado como antiemético e no tratamento de alguns cânceros (102,103).

4.3 Sistema endocanabinóide

Desde a caracterização molecular do primeiro recetor canabinóide, o CB1, em 1988, novos e surpreendentes avanços científicos sobre os mecanismos biológicos do corpo humano têm levado a promissores alvos terapêuticos para uma variedade de problemas de saúde (104). O sistema endocanabinóide é um sistema neuromodulador envolvido na homeostasia do corpo humano, afetando uma extensa gama de ações fisiológicas (93). Dos diversos componentes deste sistema, os recetores CB1 e CB2 são os principais responsáveis pelos efeitos farmacológicos dos endocanabinóides e dos fitocanabinóides (**Figura 3**). Estes recetores pertencem a uma grande família de recetores acoplados à proteína G que, quando ativados desencadeiam alterações conformacionais intracelulares e inibem a adenilciclase, impedindo a sua conversão em cAMP (105). Como consequência, os canais de cálcio fecham e abrem-se os canais de potássio, o que leva a uma hiperpolarização do neurónio e inibição da transmissão do impulso elétrico (15). O CB1 está maioritariamente expresso nos terminais dopaminérgicos pré-sinápticos do sistema nervoso central (106), especificamente no cerebelo e medula espinal, mas também em alguns órgãos e tecidos periféricos, como no baço, glândulas endócrinas, tecidos gastrointestinais, coração, sistema reprodutivo e urinário (107). Após ativação, este recetor detém funções de regulação do sono, apetite, percepção do tempo, memória de curto prazo e coordenação motora (108). Os recetores CB1 conduzem a uma redução de dopamina nos neurónios e, através do mecanismo de inibição, aumentam o disparo neuronal (109), e é o recetor canabinóide acoplado à proteína G predominante no cérebro (110). Já os recetores CB2, com apenas 44% de homologia estrutural em aminoácidos com os recetores CB1 (111,112), estão, geralmente, nas áreas somatodendríticas pós-sinápticas e presentes em células do sistema imunitário provenientes de macrófagos (por exemplo, a microglia, osteoclastos e osteoblastos), onde influencia na diminuição da dor, inflamação e danos epiteliais (113). A sua ativação diminui a excitabilidade associada à hiperpolarização, o que resulta na inibição neuronal (114). Recentemente, foi reconhecida a sua expressão no cérebro, podendo levar a efeitos opostos aos dos CB1 (115), e a sua expressão em alguns tumores sólidos, o que sugere uma potencial atividade antitumoral (112), através das vias de

sinalização de inibição da adenilciclase, estimulação da cinase ativada por mitogénio (MAPK), fosfatidilinositol-3-cinase, ciclooxygenase-2 (COX-2) e ativação da síntese de ceramida (116).

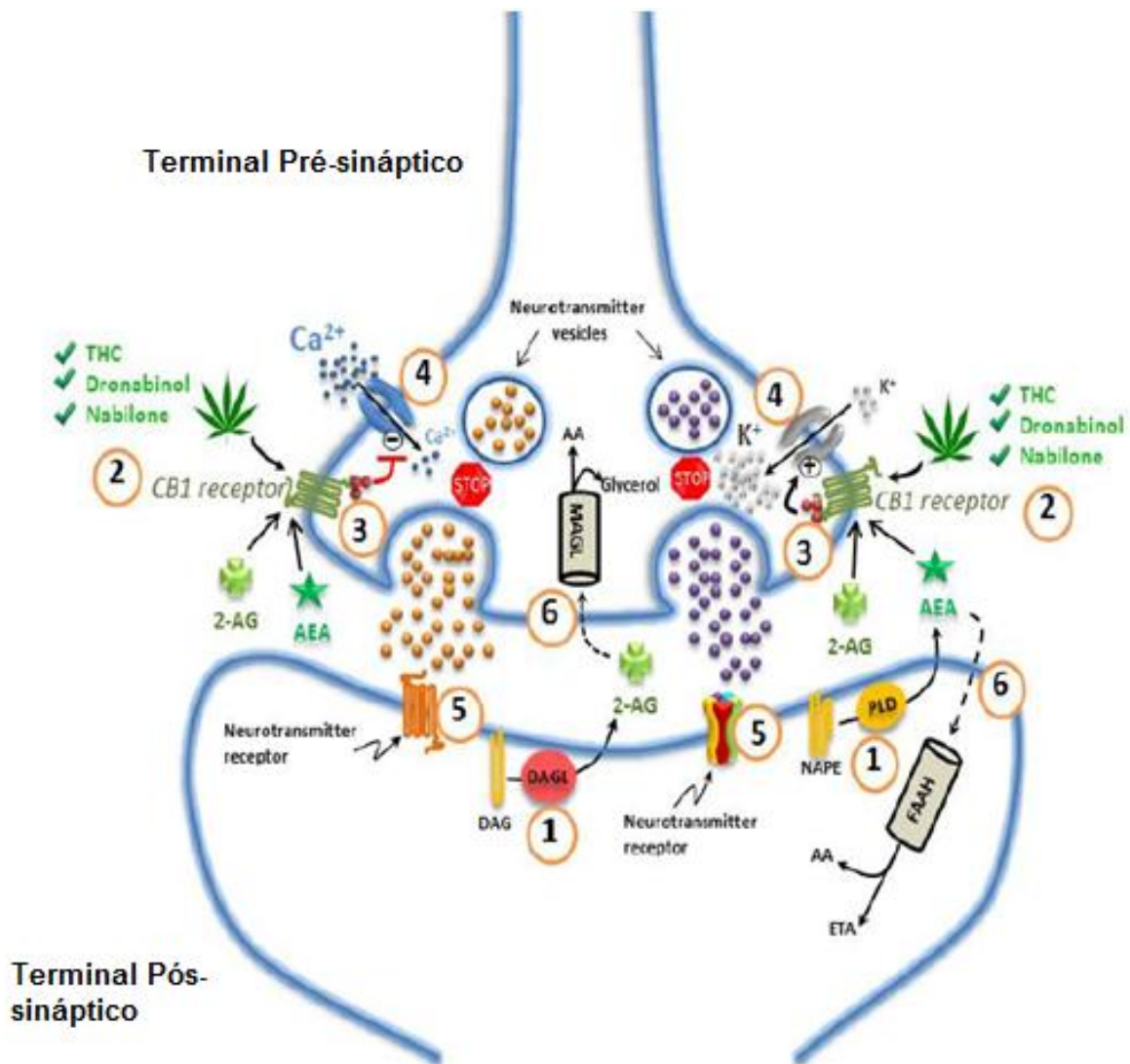


Figura 3. Sistema endocanabinóide no sistema nervoso, processo de biossíntese e degradação dos endocanabinóides (2-AG: 2-araquidonilglicerol; AA: ácido araquidônico; AEA: anandamida; CB1: recetor canabinóide CB1; DAG: diacilglicerol; DAGL: diacilglicerol lipase; ETA: etanolaminas; FAAH: hidrolase da amida de ácidos gordos; MAGL: monoacilglicerol lipase; PLD: fosfolipase D) (Adaptado de 125).

O sistema endocanabinóide apresenta moléculas lipídicas de sinalização denominadas endocanabinóides, que são da família dos eicosanóides provenientes da degradação de fosfolípidos (118,119). Os principais endocanabinóides são a anandamida (*N*-araquidonoetanolamina, AEA), que é agonista parcial dos CB1 e fraco agonista dos CB2, e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), forte agonista dos CB1, apresentando sinalizações semelhantes às dos fitocanabinóides (96). Existem também outros endocanabinóides menos

estudados que incluem a palmitoiletanolamida (PEA) e oleiletanolamida (OEA), que parecem não estar relacionados com os recetores canabinóides, mas sim com a classe de recetores nucleares conhecidos como ativadores de proliferação de peroxissomas (PPAR) (104,120,121).

Os endocanabinóides são produzidos em resposta a potenciais de ação gerados pelos terminais dos neurónios pós-sinápticos, nos quais é originada a AEA a partir da hidrólise do lípido de membrana *N*-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE), mediado pela fosfolipase-D (PLD), e o 2-AG é criado por hidrólise do lípido da membrana diacilglicerol, mediado pela diacilglicerol lipase (DAGL). Em relação às vias de degradação, a AEA e o 2-AG, devido à sua curta semivida, são rapidamente degradados através de hidroxilação pela hidrolase da amida de ácidos gordos (FAAH), no caso da AEA, e, principalmente, pela monoacilglicerol lipase (MAGL) para o 2-AG (**Figura 4**) (122–124). Por outro lado, os endocanabinóides servem de substrato para a oxidação por COX-2 (125). O catabolismo dos endocanabinóides resulta na formação de etanolaminas (ETA), ácido araquidónico (AA) e glicerol (117,126,127).

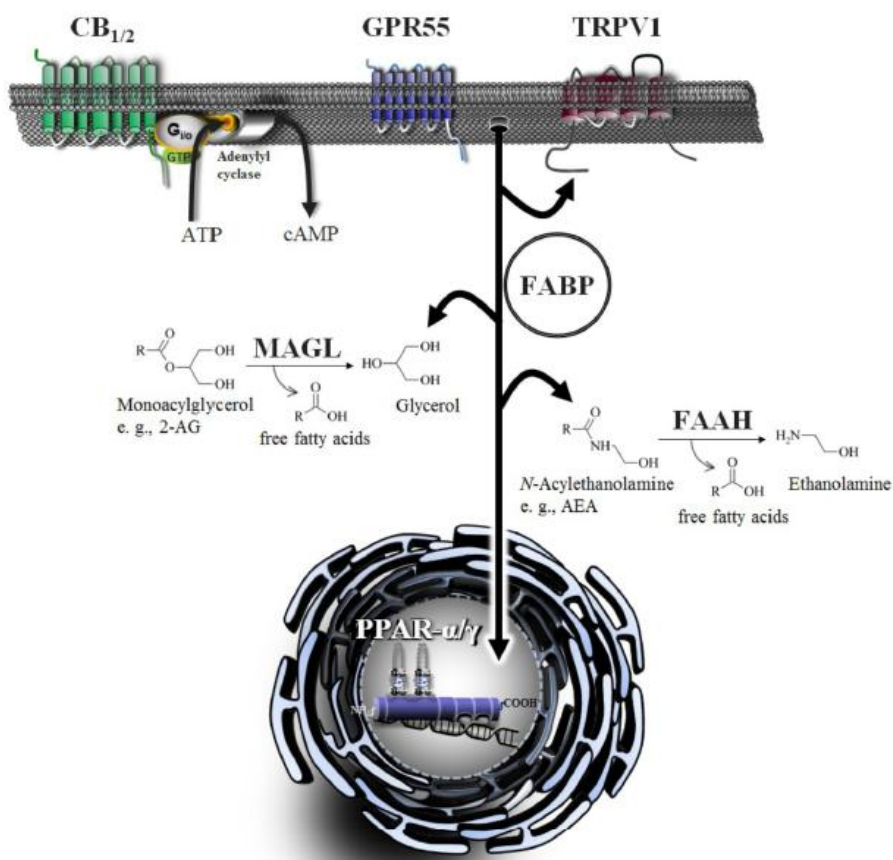


Figura 4. Sinalização e degradação dos endocanabinóides (Adaptado de 9).

O sistema endocanabinóide não se limita aos recetores CB1 e CB2, incluindo também os recetores de serotonina, α 2-adrenérgicos, adenosina A1A e opióides μ e δ (66). Os canabinóides ativam os canais de membranas celulares designados de recetores de potenciais transitórios (TRP), principalmente a subfamília TRPV (Vanilóide), TRPA (Anquirina) e TRPM (Melastatina), formando complexos de sinalização (128,129), que são importantes na inibição de estímulos mecânicos, hiperalgesia e alodinia (39). Outro grupo importante são os recetores ativados por proliferação de peroxissomas (PPAR) com isómeros α , β e γ , que agem como fatores de transcrição e regulam a expressão genética, demonstrando propriedades antiproliferativas, neuroprotetoras, anti-inflamatórias, gastrointestinais, cardiovasculares e metabólicas (130,131). Dados recentes sugerem que um dos mecanismos possíveis para a interação dos canabinóides com estes recetores deve-se ao transporte ativo para o núcleo através da ligação a proteínas de ligação a ácidos gordos (FABPs) (132). Por último, novas evidências mostram a ação dos canabinóides nos recetores de glicina, os quais medeiam a neurotransmissão inibitória, apresentando efeitos anti-inflamatórios e analgésicos (133,134).

4.4 Tolerância e segurança

Apesar dos enormes potenciais terapêuticos da *C. sativa*, e tal como qualquer medicamento, apresenta efeitos adversos relatados em diversos estudos. Entre estes efeitos, os mais comuns incluem astenia, desorientação, problemas de equilíbrio, boca seca, efeitos gastrointestinais, sonolência, fadiga, mas também euforia, agitação, paranoia e alucinações (135–137). Existem evidências de que o uso recreativo desta planta pode induzir esquizofrenia, psicoses e ansiedade em indivíduos com predisposição para estas perturbações ou com doenças psicológicas pré-existentes (107,138,139). Por outro lado, a exposição prolongada aos canabinóides pode conduzir a problemas de memória e cognição, tempo de reação e desempenho psicomotor (6). A utilização de *C. sativa*, ao contrário dos compostos opióides, não causa depressão do sistema respiratório (11,140), todavia contribui para um aumento do esforço cardíaco, da carboxi-hemoglobina e da pressão arterial (138).

Em relação à toxicidade, não existem relatos de *overdose* relacionados com o consumo de canábis e ainda não foi determinada a dose letal média, DL50, em humanos. Em modelos experimentais com cães e macacos estima-se que doses até 3 g/kg não serão letais (141) e que a dose tóxica para o dronabinol seja de 30 mg/kg. De salientar que a *C. sativa* adquirida ilegalmente para fins recreativos contém, cada vez mais, concentrações mais elevadas de Δ 9-THC e baixas de CBD, do que os produtos aprovados, e sabe-se ainda que os canabinóides sintéticos produzem toxicidade em doses mais baixas (142).

Interações medicamentosas clinicamente relevantes com canabinóides são raras, o que pode possibilitar a combinação controlada com outros medicamentos (143). Contudo, porque se acumulam nos tecidos gordos e são libertados lentamente, existem riscos de interações, nomeadamente, com derivados de opióides, benzodiazepinas, β -adrenérgicos, fenotiazinas, anticolinérgicos, barbitúricos e inibidores da colinesterase (117,144). Recomenda-se especial precaução no uso concomitante de inibidores do citocromo P450 (CYP), do fentanilo e da amitriptilina (100), devendo os pacientes ser monitorizados no caso de manifestação de taquicardia e alterações comportamentais e, particularmente, pacientes com disfunção hepática ou renal (117,145).

A fim de uma maior segurança na administração de preparações e substâncias à base de *C. sativa*, é necessário ter em atenção as diferenças interindividuais, complexidade farmacológica dos canabinóides, mecanismo de ação dos recetores, metabolismo, biodisponibilidade e exposição prévia. A tolerância acarreta também mudanças farmacocinéticas e variações farmacodinâmicas de grande importância.

4.5 ADME

As dosagens de preparações e substâncias ativas à base de *C. sativa* devem ser o mais individualizadas possível, sendo recomendado iniciar qualquer terapêutica pelas doses mais baixas e interromper a terapia em caso da ocorrência de efeitos indesejáveis. A variabilidade (qualitativa/quantitativa) desta planta torna indispensável o conhecimento farmacocinético dos fitocannabinóides, para uma melhor adaptação de regimes posológicos e vias de administração, e também para que se possam uniformizar os estudos clínicos com dosagens e esquemas posológicos idênticos, para que os resultados sejam comparáveis, gerando assim mais evidências científicas do potencial terapêutico da canábis medicinal.

4.5.1 Absorção

O modo de administração vai determinar a quantidade de Δ 9-THC e CBD absorvidos. Os canabinóides administrados por inalação exibem uma farmacocinética semelhante aos administrados por via intravenosa (144). Após inalação, o Δ 9-THC e o CBD atingem concentrações máximas dentro de 3 a 10 minutos (146,147), apresentando uma biodisponibilidade de 10% a 35% para o Δ 9-THC e cerca de 31% para o CBD (144). Também se verificou que a concentração máxima no sangue e a área sob a curva eram maiores para fumadores frequentes do que para fumadores ocasionais (146,148). De realçar a necessidade de ter em consideração as características da inalação, como o número, duração, intervalo e volume das inalações, bem como o dispositivo utilizado (149,150). Tal como acontece na inalação, formulações de *sprays* orodispersíveis, como o Sativex[®], evitam

o extenso metabolismo de primeira passagem, ao contrário do que acontece com as formulações orais (151). As formulações orais, devido à alta lipofília e consequente baixa biodisponibilidade (cerca de 6%) do Δ^9 -THC e CBD, resultam em menores concentrações plasmáticas e um atraso de, aproximadamente, uma hora nos efeitos esperados (152,153). Em relação aos sistemas transdérmicos, os estudos revelam que, apesar de evitarem o efeito de primeira passagem, a absorção é limitada pela difusão através da camada aquosa da pele e influenciada por fatores como o fluxo sanguíneo e permeabilidade do local escolhido (154). Em estudos *in vitro* verificou-se que o CBD, em consequência da sua menor lipofília, apresenta uma permeabilidade 10 vezes superior ao Δ^9 -THC (9,154,155).

4.5.2 Distribuição

Os canabinóides distribuem-se rapidamente em tecidos muito irrigados, como o cérebro, pulmões, coração e fígado, com posterior equilíbrio nos tecidos menos irrigados (156). Devido à sua natureza lipofílica, o Δ^9 -THC e os seus metabolitos acumulam-se em tecidos adiposos, onde podem permanecer durante várias semanas após a administração, e de onde são libertados lentamente (157). Os volumes de distribuição do Δ^9 -THC e CBD são, aproximadamente, $3,4 \text{ L/kg}^{-1}$ e 32 L/kg^{-1} , respetivamente (158). Provou-se também que o Δ^9 -THC atravessa a placenta e alcança concentrações próximas às do sangue materno, assim como o consumo crónico leva a acumulação no leite materno, passando para o feto (144).

4.5.3 Metabolismo

O metabolismo é predominantemente hepático através de reações de fase I, sendo as reações microssomais realizadas pelas enzimas do citocromo P450 (CYP), nomeadamente pelas isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 (**Figura 5**) (159,160). O metabolismo ocorre também em tecidos extra-hepáticos, especialmente no intestino delgado e no cérebro, onde se expressa o CYP450 (158). A quantidade de metabolitos do Δ^9 -THC depende da via de administração, mas já existem mais de 100 metabolitos identificados, particularmente compostos mono-hidroxilados (161). O metabolito principal é o 11-hidroxi-THC (11-OH-THC), que é um psicoativo mais potente que o Δ^9 -THC, e o 11-carboxi-THC (11-COOH-THC), que não é psicoativo (162). Relativamente ao CBD, após a hidroxilação, forma-se o metabolito 7-hidroxi-canabidiol (7-OH-CBD), porém pouco se sabe sobre a sua atividade farmacológica (163). Posteriormente, estes metabolitos sofrem reações de fase II, ou seja glucuronização, ou, menos comum, conjugação com aminoácidos, ácidos gordos, glutatona e sulfatos (144).

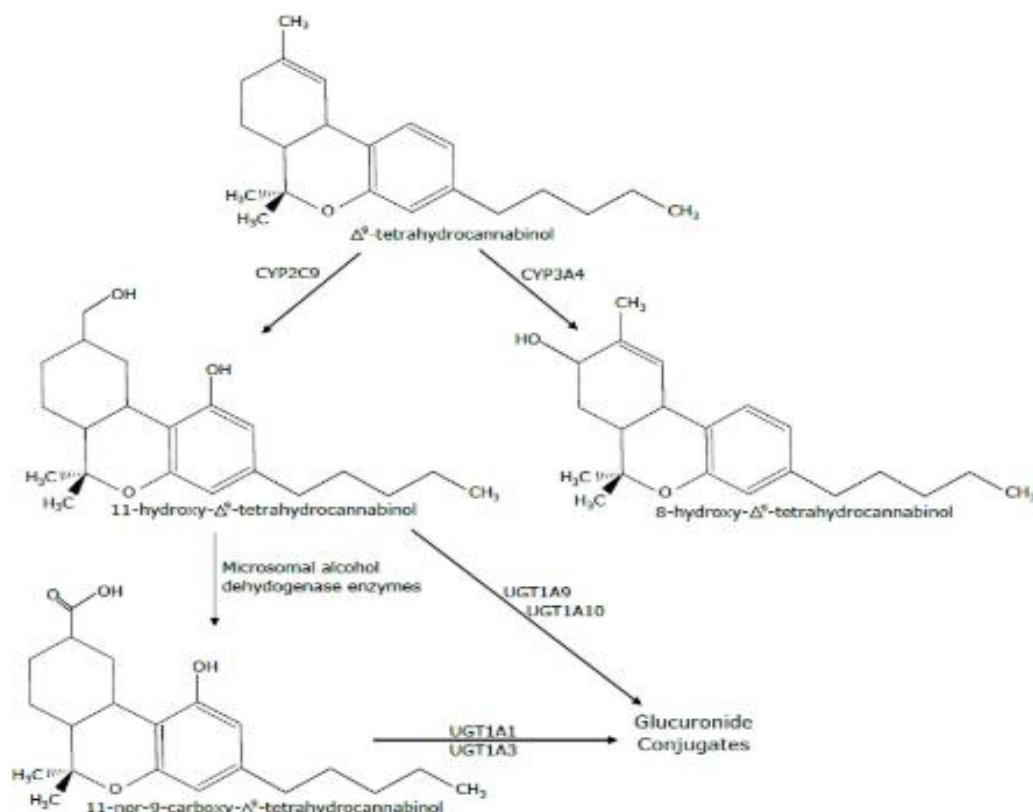


Figura 5. Metabolismo do Δ^9 -THC: reações de fase I e de fase II (Adaptado de 159).

4.5.4 Eliminação

O tempo de semi-vida de eliminação é variável e influenciado pelo equilíbrio compartimental e pela redistribuição depois do armazenamento nos tecidos gordos, o que pode levar vários dias (165). Entre 15% a 30% do Δ^9 -THC é excretado na urina sob a forma de metabolitos e menos de 0,05% na forma não alterada. Nas fezes, cerca de 30% a 65% do Δ^9 -THC é eliminado na forma de metabolitos e menos de 5% na forma inalterada (161,166). O metabolito detetado em maior quantidade, tanto na urina como nas fezes, é o 11-COOH-THC e pode estar na forma livre ou glucuronidada (167).

4.6 Potenciais terapêuticos

Diversos estudos e revisões de ensaios clínicos randomizados controlados têm procurado aprofundar as propriedades terapêuticas da canábis medicinal. A **figura 6** reporta o envolvimento de diferentes fitocanabinóides em diversas situações patológicas. Porém, evidências científicas para todas as aplicações ainda são limitadas. Os investigadores deparam-se com o grande desafio de interpretar as evidências, visto que são utilizadas diferentes preparações e diferentes substâncias à base da planta que podem apresentar diferentes concentrações dos componentes ativos, em particular do Δ^9 -THC e do CBD. Os canabinóides são normalmente utilizados como terapêutica adjuvante à terapia convencional e não em monoterapia (99). Referem-se de seguida as principais ações farmacológicas da canábis com potencial terapêutico.



Figura 6. Resumo da ação dos fitocanabinóides em diversas patologias (Adaptado de 260).

4.6.1 Antiemético

Estudos pré-clínicos indicam que o sistema endocanabinóide e os canabinóides apresentam um papel importante como antieméticos, tendo sido realizados ensaios clínicos com o objetivo de estudar o efeito anti-náusea e anti-vomitivo associados à quimioterapia (169). Alguns estudos parecem demonstrar a eficácia na prevenção destes efeitos em comparação com o placebo, bem como ação semelhante à de outros antieméticos utilizados

em associação com a quimioterapia, como a proclorperazina (170). No entanto, num estudo com doentes de cuidados paliativos e com VIH, não houve evidência significativa do efeito antiemético (171). Revisões recentes classificam alguns estudos como de reduzida qualidade, afirmando que o seu desenho está desajustado ou os resultados publicados são insuficientes para provar a ação pretendida (172,173). Atualmente, a canábis medicinal não consta das diretrizes para utilização como adjuvante na quimioterapia, o que indica a necessidade de mais estudos ajustados a novos esquemas terapêuticos (5,99).

4.6.2 Estimulante de apetite

Alguns pacientes com SIDA referiram que, após administração de Marinol[®], aumentaram o seu apetite e peso corporal (174). Apesar da pouca base em ensaios clínicos neste tipo de pacientes, a utilização deste produto foi aprovada em alguns países da União Europeia (170,175). Um estudo de fase III que comparou os efeitos do Δ^9 -THC com os do Δ^9 -THC em associação com CBD e placebo, não revelou melhorias consideráveis no apetite ou peso dos participantes (176). Contudo, muitos pacientes procuram esta alternativa, referindo uma recuperação do paladar, devido às alterações no gosto dos alimentos que levam a perda de apetite e de peso provocadas por certos fármacos, e associam-na a uma melhor qualidade de vida (99,177). Estão nestes casos, por exemplo, os pacientes com SIDA e em processo de quimioterapia.

4.6.3 Espasticidade em esclerose múltipla

Em ensaios clínicos randomizados para avaliação da eficácia da canábis medicinal no tratamento de espasmos musculares, o produto mais utilizado é o Sativex[®] que demonstrou evidência no tratamento destes pacientes, tanto na espasticidade, tremor e dor, como na regulação do sono e disfunção da bexiga (117,178,179). Um estudo sistemático e de meta-análise publicado em 2015 por Whiting e colaboradores mostrou que alguns estudos evidenciaram o uso de canabinóides para o tratamento da espasticidade muscular como de qualidade moderada, assim como outras revisões revelaram uma boa eficácia no tratamento desta patologia (26,99,172,180).

4.6.4 Epilepsia infantil refratária

Vários estudos pré-clínicos realçaram as propriedades antiepiléticas e anticonvulsivas dos canabinóides, tendo-se intensificado as pesquisas após relatos de pais de crianças com epilepsia refratária que referiram que os óleos de CBD reduziam a frequência das crises, a severidade das convulsões e aumentavam a qualidade de vida dos seus filhos (181–183). Para este fim utiliza-se o Epidiolex[®], que recebeu muito recentemente

a aprovação pela Agência Europeia do Medicamento para o tratamento de crianças com 2 anos ou mais resistentes ao tratamento de convulsões associadas à síndrome de Dravet e à síndrome de Lennox-Gastaut (184). Contudo, mais ensaios clínicos controlados são essenciais para que se definam doses de CBD e se minimizem potenciais efeitos adversos e interações medicamentosas com outros medicamentos antiepiléticos, como a carbamazepina (185).

4.6.5 Dor crónica e cuidados paliativos

A dor crónica de origem não cancerígena pode incluir dor neuropática, artrite reumatoide, dor de costas, pescoço, ombros e cabeça (180). A eficácia analgésica dos canabinóides é comparada à conferida pelos opióides fracos (172). Uma revisão de 47 ensaios clínicos controlados e 57 estudos observacionais, que incluíram 91 publicações e envolveram 9958 participantes apontaram uma ligeira eficácia, com uma redução de 30% na intensidade da dor quando administradas preparações ou substâncias à base de *C. sativa* (186). No entanto, outro estudo que comparava doses de Sativex[®] com placebo em pacientes tratados com opióides, demonstrou alívio significativo da dor com cerca de 10 pulverizações diárias de 27mg de Δ^9 -THC e 25mg de CBD (187). Contudo, as Diretrizes da Associação Internacional para o Estudo da Dor não aprovam a utilização de canabinóides para uso na dor neuropática devido a relatos de efeitos adversos e ausência de dados conclusivos (188).

Nos doentes de cuidados paliativos com cancros terminais, o uso da canábis medicinal tem sido defendido por permitir gerir distintos sintomas, desde controlo da dor, estimulação do apetite, redução da ansiedade e melhoria do sono. Embora não se tenham encontrado diferenças significativas entre os canabinóides e o placebo, estes compostos ativos em terapia combinada podem diminuir o número de medicamentos administrados (117,171).

4.6.6 Síndrome de la Tourette

A partir de revisões da literatura, foram referidos efeitos efetivos no uso de Δ^9 -THC, apresentando-se uma redução acentuada da gravidade dos tiques e transtornos obsessivo-compulsivos em pacientes com síndrome de la Tourette (189,190).

4.6.7 Glaucoma

Em modelos *in vivo* e em pacientes com glaucoma, verificou-se que os canabinóides reduzem efetivamente a pressão intraocular, através da redução do fluxo sanguíneo ocular, bem como possuem propriedades neuroprotetoras (191,192). No entanto, a aplicação medicinal de canabinóides no tratamento de glaucoma é pouco apoiada, dada a curta

duração de ação, potenciais efeitos psicotrópicos e evidência científica insuficiente, deixando os médicos relutantes na sua utilização sem a realização de mais ensaios clínicos que garantam informação clínica baseada na evidência (193).

4.6.8 Outras aplicações medicinais

Numerosos grupos de pacientes e médicos defendem o uso da canábis medicinal numa ampla variedade de condições, destacando-se distúrbios de sono, transtornos de ansiedade e depressões, *stress* pós-traumático, doença de Crohn e doenças neurológicas degenerativas como a doença de Parkinson, a doença de Huntington e a doença de Alzheimer (ver **Figura 6**) (99,102).

4.7 Propriedades e mecanismos antitumorais

Nos últimos anos, várias experiências *in vitro* e *in vivo* foram realizadas a fim de avaliar as potenciais propriedades antiproliferativas, pró-apoptóticas, assim como a interferência dos canabinóides na invasão, metastização e angiogénese em diferentes modelos de células cancerígenas (**Figura 7**). O primeiro estudo de monitorização dos efeitos antitumorais em modelos animais foi publicado em 1975 por Munson e colaboradores, que concluíram sobre a existência de supressão do crescimento tumoral pelo Δ^8 -THC, Δ^9 -THC e CBN (194). Recentemente, foram demonstradas associações entre as vias de sinalização celular e o desempenho anticancerígeno dos canabinóides no cancro da mama, próstata, ovário, pâncreas, pulmão, pele, carcinoma colorretal, carcinoma das células renais e linfomas (12,195).

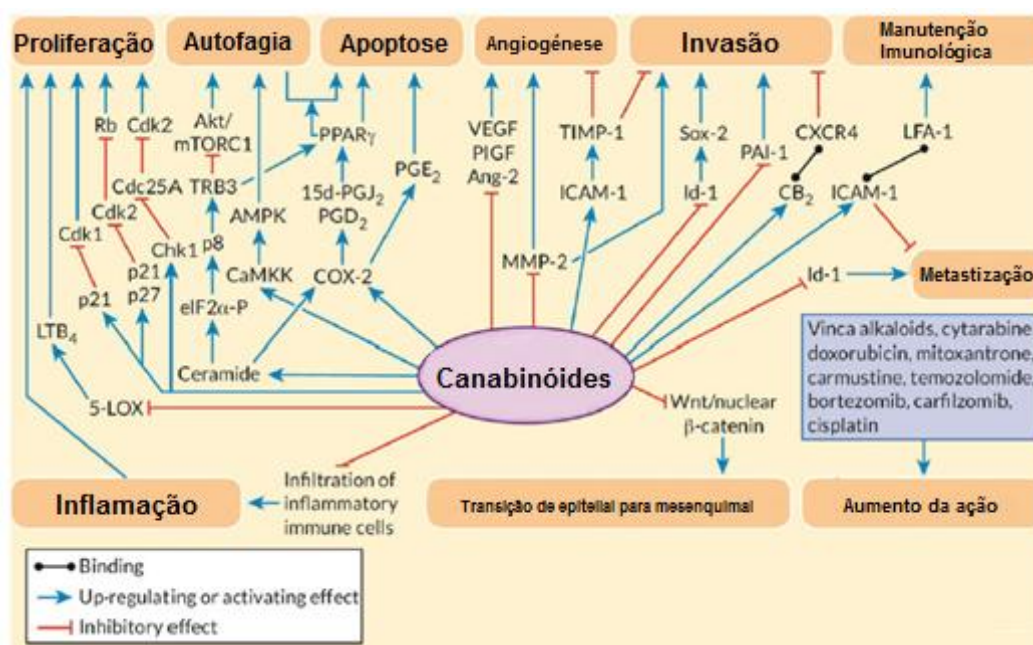


Figura 7. Mecanismos de sinalização antitumoral (setas vermelhas indicam efeitos inibitórios e setas azuis os efeitos estimulantes dos canabinóides; linhas pretas com pontos no final indicam ligação entre dois fatores) (Adaptado de 68).

Um grande número de investigações evidenciou um padrão de sobre-expressão dos recetores CB1 e CB2 em células cancerígenas, sendo este último expresso em níveis mais elevados (196,197) e o recetor CB1 correlacionado com a agressividade dos tumores e mau prognóstico de cancro da mama (196), pâncreas (198), próstata (199), ovário (200), colorretal (201,202), carcinoma hepatocelular (203) e carcinoma de células renais (204). Estas descobertas reforçaram a possibilidade de utilização do sistema endocanabinóide como alvo terapêutico e dos canabinóides em terapias combinadas no combate a diferentes tipos de cancros.

4.7.1 Crescimento tumoral

Um dos aspetos fundamentais da capacidade antitumoral é a eficácia de inibição da proliferação e indução de morte celular nas células cancerígenas. Os endocanabinóides anandamida (AEA) e 2-araquidonilglicerol (2-AG) mostraram estar em concentrações elevadas em tecidos malignos (12). Primeiramente, a AEA revelou um efeito inibitório dependente da concentração na proliferação de células de cancro da mama, via ativação do recetor CB1, seguida de inibição do fator de crescimento nervoso e, a jusante, da prolactina, que consequentemente regula o sistema imunitário por ser um agente endógeno de proliferação de células B e T (205,206). A AEA modula ainda a via de cAMP e MAPK cinase para executar efeitos antiproliferativos (207) e impede a progressão do ciclo celular na transição G1/S, tal como demonstrado em linhas celulares mamárias (206). O análogo metilado e fluorado da AEA (Met-F-AEA), evidenciou maior afinidade para o recetor CB1, inibindo o crescimento tumoral de células dependentes de *Ras*, uma das proteínas G (208) em células cancerígenas colorretais (209). Em células de cancro da mama, este análogo demonstrou uma paragem do ciclo celular, devido à indução do aumento das proteínas reguladoras do ciclo celular p21 e p27, degradação das ciclinas A e E, e consequente degradação do homólogo Cdc25A, proteína reguladora do ciclo celular, com supressão da atividade de Cdk2, proteínas necessárias para a progressão do ciclo celular, sendo estas responsáveis pela diminuição da atividade Rb (69,210). Um outro estudo mostrou, através da ativação dos recetores CB1, a diminuição da expressão da proteína β -catenina relacionada com a inibição de c-Myc, da metaloproteína-2 da matriz (MMP-2) e da ciclina D1 (211). Além disto, a AEA atua como antiproliferativa através dos recetores TRPV1, aumenta o *stress* oxidativo das células malignas e ativa a calpaína (212). Provou-se igualmente que induz a apoptose em células resistentes de cancro do cólon via COX-2 (213).

O canabidiol interfere com o ciclo celular em G0 e G1 em células de cancro da mama. Em concentrações elevadas, causa a morte celular destas células (197), existindo uma complexa relação entre a apoptose e a autofagia mediada pelas mitocôndrias (214). O CBD apresenta um potencial terapêutico redox no reticulo endoplasmático, o que resulta em apoptose por abertura dos poros de permeabilização das mitocôndrias (205). No caso de células de cancro da mama, quer respondam ou não aos estrogénios (RE^+ e RE^-), o CBD altera o potencial da membrana mitocondrial e ativa o domínio interativo BH3 com libertação do citocromo C (**Figura 8**) (214). Além desta via, inibe a proteína cinase B (Akt) e o alvo de sinalização da rapamicina de mamíferos (mTOR1), o que induz autofagia e apoptose em situações de *stress* oxidativo. Em células-tronco de glioma mostrou inibição do crescimento, através da fosforilação da Akt via ativação da MAPK, regulação de proteínas determinantes do sexo na região Y, as Sox-2, e de uma proteína inibidora da ligação ao ADN, a ID-1 (215).

Este canabinóide suprime ainda a proliferação celular em tumores de células gliais mediante diminuição da 5-lipoxigenase (LOX-5) e do seu produto, o leucotrieno B4 (LTB4) (216), mas também produz toxicidade em células de cancro do pulmão por ativação do recetor PPAR γ dependente da indução de prostaglandinas pela COX-2 (217).

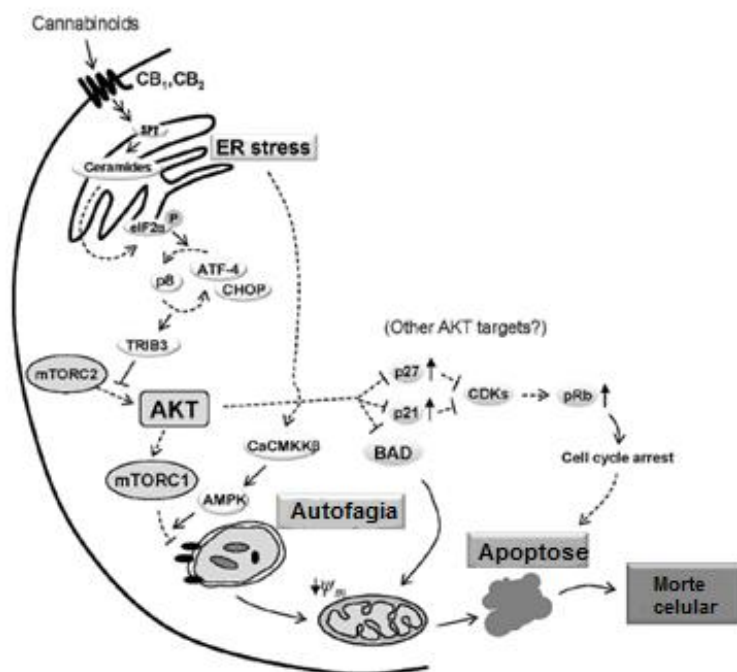


Figura 8. Apoptose induzida pelos canabinóides após estimulação do *stress* no retículo endoplasmático (ER) e autofagia (CB1 e CB2: recetores canabinóides; SPT: serina palmitoiltransferase; eIF2 α : fator de iniciação da tradução eucariótica 2a; P (inscrito num círculo): fosforilação proteica após administração de Δ 9-THC; ATF4: fator de ativação da transcrição 4; CHOP: proteína homóloga C/EBP; Akt: proteína cinase B; TRB3: tribo-homólogo 3; mTORC2: alvo da rapamicina do complexo 2 em mamíferos; CDKs: cinases dependentes de ciclinas; pRb: proteína de retinoblastoma; CaMKK β : proteína cinase dependente de cálcio / calmodulina cinase 2 β ; AMPK: proteína cinase ativada por AMP) (Adaptado de 21).

Quanto aos mecanismos antitumorais estudados com o Δ 9-THC, destacam-se a via inibitória da ceramida que provoca fosforilação a jusante de um fator de inibição de tradução eucariota (eIF2 α), com consequente *stress* do retículo endoplasmático, resultando em autofagia demonstrada em células de glioma (218). Esta via, resultante da ativação do CB2, ativa a transcrição dos fatores ATF4 e TRB3 (219), o que conduz à inibição da Akt e mTORC1, levando à indução da autofagia confirmada em ensaios *in vitro* e *in vivo* do carcinoma hepatocelular (**Figura 9**) (220). Outro estudo revelou que a indução da expressão de TRB3, pelo Δ 9-THC, estava associada à ativação de PPAR γ e era essencial para o autofagossoma (49). De referir que estas vias estão também envolvidas no processo de ativação da apoptose que procede à morte das células carcinogénicas.

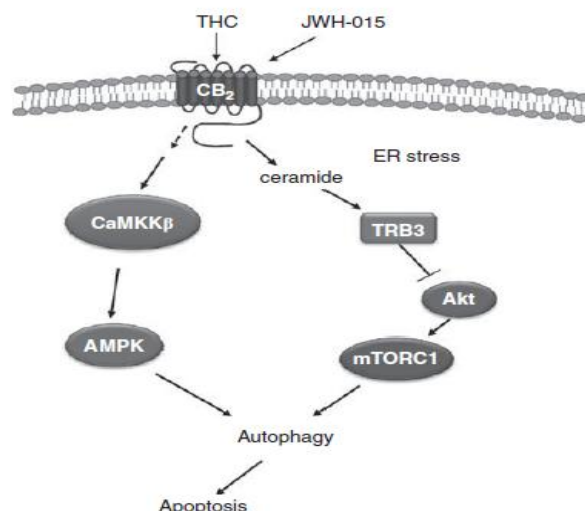


Figura 9. Mecanismo proposto para indução da apoptose em carcinoma hepatocelular (Adaptado de 218).

Adicionalmente, o $\Delta 9$ -THC demonstrou propriedades pró-apoptóticas em diferentes linhas celulares de cancro da mama (96), causando paragem do ciclo celular na transição de G2/M, com consequente inibição do controlo da divisão celular (Cdc2) e formação de ROS, induzindo a morte celular destas células (197). Além disso, a ligação do $\Delta 9$ -THC aos recetores CB2 causa inibição do fator de transcrição pró-oncogénico (jun-D), impedindo a proliferação e induzindo a apoptose em células de glioma (79,221). No cancro da mama positivo para células com recetores do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2), o HER2 forma heterodímeros com CB2 na membrana das células do cancro da mama HER2+, protegendo-as da degradação e favorecendo a sua sinalização pro-oncogénica. A interrupção do complexo HER2 –CB2, pelo $\Delta 9$ -THC desencadeia a inativação do HER2, induzindo a separação do HER2–homodímero e aumento da suscetibilidade de HER2 à degradação (222,223). O antagonismo da formação de heterodímeros entre estes recetores inibe o crescimento tumoral através da modulação da sinalização da cAMP e da sinalização de ERK (**Figura 10**) (16,224).

Estudos com outros elementos do sistema endocanabinóide, nomeadamente enzimas de degradação, reportam novas contribuições para os efeitos anticancerígenos dos canabinóides. A enzima FAAH, envolvida na degradação do endocanabinóide AEA, foi encontrada com altos níveis de expressão em tecidos malignos de cancro da próstata e relacionada com a gravidade da doença (225). Identicamente, a enzima MAGL demonstrou elevada expressão em tumores dos ovários, ductos mamários e tecidos colorretais cancerígenos (226–228). Estas descobertas reforçam a necessidade de mais estudos nestas áreas específicas dada a possibilidade de utilização do sistema endocanabinóide como ferramenta antitumoral.

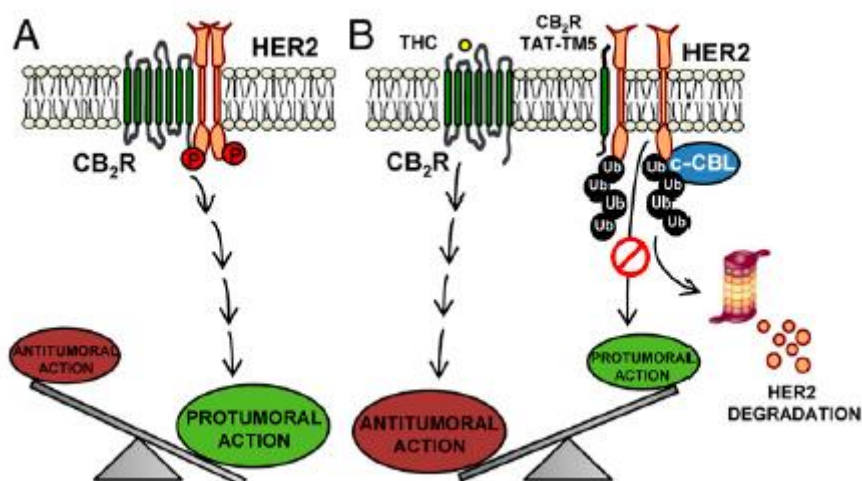


Figura 10. Mecanismo proposto para a degradação do complexo HER2 - CB2 (Adaptado de 221).

4.7.2 Angiogénese

A neovascularização tumoral é parte fundamental da progressão cancerígena e vários estudos apontam os canabinóides como potencial terapêutica (13,16,229). Assim, a evidência da inibição da angiogénese foi, pela primeira vez, associada à inibição de fatores pró-angiogénicos como o fator vascular de crescimento endotelial (VEGF), o fator de crescimento placentário e a angiopoietina-2 (Ang-2) (229). Identicamente, revelou-se a contribuição da inibição de MMP-2 através da indução com Met-F-AEA e CBD (16). A anandamida evidenciou que este processo se relaciona ainda com a leptina, interferão- γ e trombopoietina em células de cancro da mama (13,69). Verificou-se também que o CBD exerce inibição da vascularização ao interromper a expressão de proteínas como MMP-9 e o inibidor do ativador do plasminogénio tipo 1 (PAI-1), tanto em modelos *in vitro* como *in vivo* (230). Por outro lado, as FABPs, proteínas de ligação a ácidos gordos, destacaram-se por estarem envolvidas no aumento da angiogénese tumoral, através da ativação da via VEGF no hepatocarcinoma (20), aumento da agressividade dos tumores na próstata (231,232), leucemia mieloide (233) e cancro da mama (234,235).

4.7.3 Invasão e metastização

O 2-araquidionilglicerol (2-AG) foi o primeiro endocanabinóide a demonstrar efeitos inibitórios na invasão tumoral, após ativação do CB1 em células cancerígenas da próstata (236), o que aumentou o interesse dos investigadores sobre esta fase da carcinogénese e conduziu a novas investigações. Por outro lado, em pacientes com cancro da mama tratados com CBD observou-se a inibição de ID-1, que é utilizado como marcador de invasão tumoral (197). Posteriormente, foi confirmado o mecanismo de inibição da ID-1 por

um estudo com células de cancro cerebral (237) e por um estudo de associação à regulação negativa de proteínas determinantes do sexo na região Y (Sox-2), que resultou na inibição da invasão de células tumorais mamárias (207). Num outro estudo com CBD em células de cancro cervical e pulmonar ocorreu ativação a montante de moléculas de adesão intracelular (ICAM-1) com indução do inibidor tecidual de metaloproteinases de matriz 1 (TIMP-1) (19,238). Esta via foi recentemente confirmada através de publicação em que referem ter utilizado AEA, OEA e análogos dos canabinóides (239). Estudos com o Δ^9 -THC mostraram inibição da migração e vitalidade das células de cancro do endométrio através da ativação dos CB1 e CB2, que desempenham um papel importante na inibição da transição epitelial-mesenquimal e supressão de MMP-9, levando à perda das propriedades adesivas e de polaridade das células tumorais (240). Por outro lado, um outro estudo igualmente recente sugere a existência de uma heterodimerização do recetor de quimiocina (CXCR4) com o CB2 que leva à redução da invasão celular em células do cancro da mama (241). Em conclusão, a interrupção da invasão tumoral e da metastização induzidas por endocanabinóides e fitocanabinóides é igualmente de grande relevância na cessação da carcinogénese e no aumento da esperança de vida de doentes com cancro.

4.7.4 Interação dos canabinóides com o sistema imunitário

Devido à interação dos canabinóides com o sistema imunitário e mecanismos anti-inflamatórios, estes compostos podem melhorar as respostas a diversos tumores, regulando o microambiente tumoral e os mediadores inflamatórios (242,243). De salientar a descoberta da interação do CBD na supressão da via de EGF e, previsivelmente, a Akt e a via pró-inflamatória de NF- κ B (**Figura 11**) (224,244,245). Por outro lado, o CBD apresenta a capacidade de se ligar às células *Natural Killers* (NK) por intermédio do recetor GPR55, sendo de particular importância devido ao reconhecimento e eliminação de células malignas por parte das células NK (103). Um outro estudo reforçou a importância da ligação dos canabinóides às células NK após verificação do aumento da lise de células cancerígenas do pulmão através da ativação de ICAM-1 (246). Por outro lado, experiências *in vivo* associadas à regressão tumoral com Δ^9 -THC em cancro da pele levaram à redução da infiltração de macrófagos e neutrófilos, com redução do crescimento e disseminação do tumor (247).

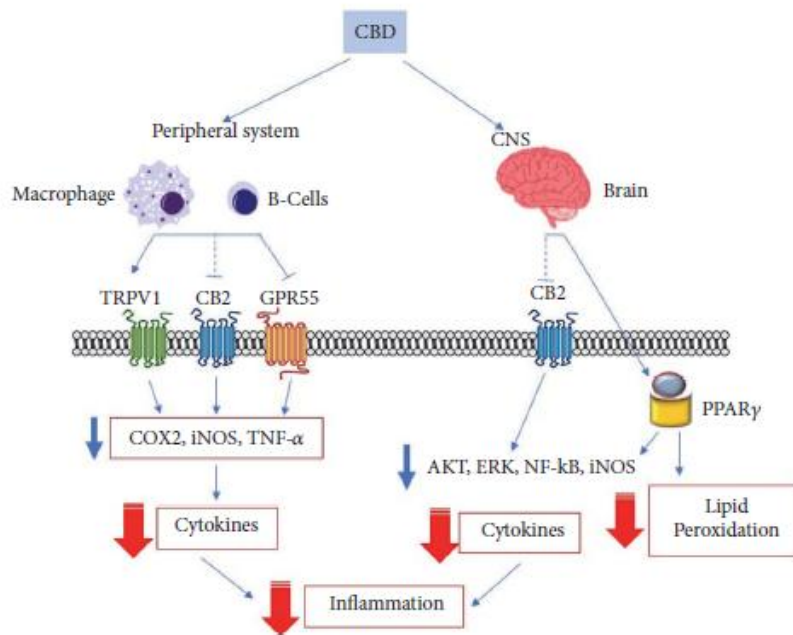


Figura 11. Representação geral das vias de sinalização envolvidas nos efeitos anti-inflamatórios do CBD (Adaptado de 222).

4.7.5 Prática Clínica

Atualmente, os canabinóides são utilizados em cuidados paliativos de doentes com cancro para redução da dor, diminuição dos efeitos eméticos associados à quimioterapia ou outros efeitos adversos causados pela utilização de citotóxicos (171,248). O primeiro estudo clínico no domínio anticancerígeno foi relatado em 2006 após um estudo piloto envolvendo doentes com glioblastoma multiforme aos quais foi administrado durante 26 a 30 dias uma perfusão intratumoral essencialmente constituída por Δ 9-THC. Os resultados obtidos mostraram redução da proliferação das células tumorais, garantindo simultaneamente ausência de efeitos psicoativos durante o tratamento, bem como a sua eficácia e segurança (249). Uma publicação recente expôs um conjunto de casos clínicos de pacientes com cancro, aos quais foi administrado CBD sintético de grau farmacêutico, e que manifestaram redução do tamanho do tumor ou do número de células cancerígenas em circulação (250). Embora exista dificuldade na delineação dos ensaios clínicos devido às limitações inerentes ao estabelecimento de doses clinicamente eficazes, com margem terapêutica segura e que garantam ausência de efeitos psicoativos, é fundamental a realização de ensaios clínicos com os respetivos grupos de controlo, a fim de provar claramente os efeitos anticancerígenos e definir doses eficazes, contribuindo assim para a resolução das necessidades da prática clínica.

4.7.6 Interações medicamentosas

Nas terapias oncológicas, os fatores de grande importância na escolha da terapêutica são a ação sinérgica e redução da resistência aos medicamentos quimioterapêuticos. Pesquisas recentes sugerem uma interação aditiva dos canabinóides com os medicamentos citotóxicos, assim como uma supressão de alguns dos efeitos adversos (69). As investigações centraram-se sobretudo nas propriedades sinérgicas e anticancerígenas do $\Delta 9$ -THC e CBD (**Figura 12**). Assim, a combinação de CBD com o bortezomib mostrou-se extremamente eficaz em células de mieloma múltiplo, dado que a interação com os canais TRPV2 contribuiu para a redução da resistência ao fármaco (251). As mesmas conclusões de redução da resistência surgiram para a carmustina, doxorrubicina e temozolomida em células de glioma (252). Quanto à administração concomitante de doxorrubicina e CBD, este provocou um aumento do efeito anticancerígeno atribuído ao fármaco no tratamento de tumores triplo negativos da mama, mas também de cancro da próstata (17,196). Um aumento do efeito citotóxico foi também registado para os fármacos vinblastina e mitoxantrona em associação com CBD e $\Delta 9$ -THC em leucemias resistentes (253,254). Ainda em células de leucemia, assinalou-se uma melhoria das propriedades da citarabina, doxorrubicina e vincristina, quando em associação com $\Delta 9$ -THC (128). Um estudo de fase II evidenciou um aumento da sobrevivência de doentes com glioblastoma tratados com uma combinação de $\Delta 9$ -THC, CBD e temozolomida, o que, posteriormente, foi confirmado por outros dois estudos (252,255,256). Os dois canabinóides citados demonstraram também superar a resistência ao carfilzomib e atenuaram a nefrotoxicidade induzida pela cisplatina em ensaios *in vivo* (257–259). Também os fármacos modeladores seletivos dos recetores de estrogénios (SERMs) foram identificados como agonistas inversos com notável afinidade para os recetores canabinóides, podendo esses conhecimentos ser aplicados no desenvolvimento de novos SERMs clinicamente valiosos para terapias cancerígenas personalizadas e direcionados para os recetores canabinóides (103,260).

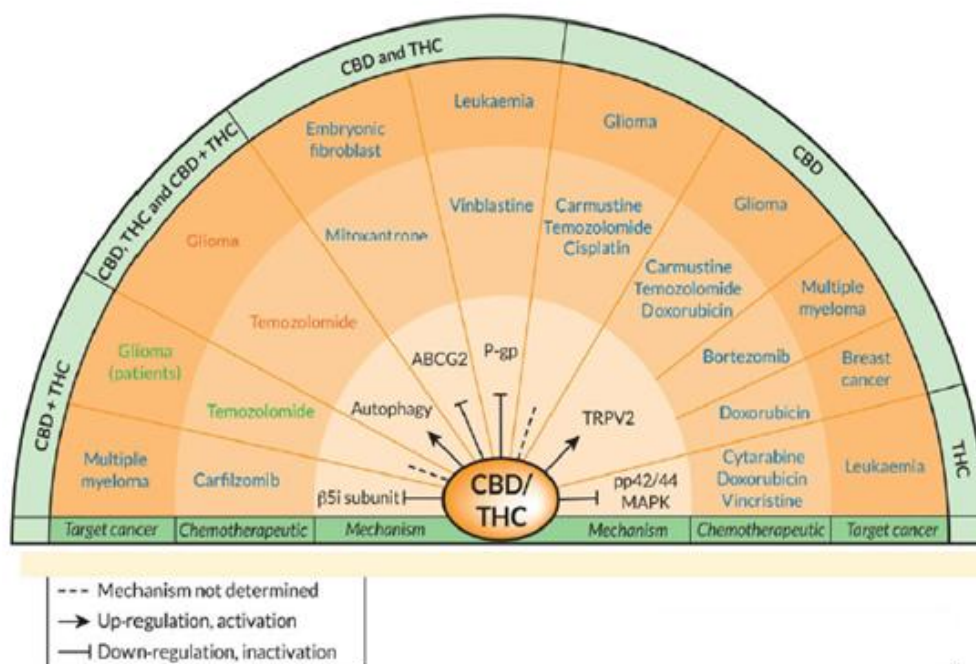


Figura 12. Exemplos de estudos de coadministração de $\Delta 9$ -THC e/ou CBD com medicamentos quimioterapêuticos (setas representam mecanismos de ativação; linhas com traço no final indicam mecanismos de inibição; linhas tracejadas indicam investigações onde o mecanismo não foi avaliado; nomes de medicamentos e tipos de cancro a azul indicam estudos em culturas celulares, que abordam o aumento da sensibilidade induzida pelos canabinóides em células cancerígenas em relação à ação citotóxica dos agentes quimioterapêuticos; letras a laranja indicam um estudo que demonstrou aumento do efeito regressivo do cancro com temozolomida em combinação com $\Delta 9$ -THC e CBD; letras a verde referem-se a um ensaio clínico de fase II randomizado, controlado por placebo, em pacientes com glioblastoma multiforme recorrente, em que foi usada temozolomida em combinação com $\Delta 9$ -THC e CBD) (Adaptado de 68).

5. Conclusão

O interesse na utilização de preparações e substâncias à base de *Cannabis sativa* L. surge no seguimento de importantes descobertas dos seus potenciais terapêuticos nos últimos anos. Contudo, e como referido, a recente aprovação legislativa em Portugal relativa à utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base de cânabís, restringe a sua prescrição a situações em que os tratamentos convencionais não produzem os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos relevantes (14). Torna-se por isso premente o estudo das ações e doses eficazes destes produtos, bem como dos efeitos adversos a eles associados.

A *C. sativa* contém uma vasta gama de compostos canabinóides e terpenóides, que adquiriram enorme importância sobretudo depois de descoberto o sistema endocanabinóide, o qual intervém em diversos mecanismos de autorregulação do organismo humano. Diversas investigações *in vitro* e *in vivo* utilizando estes compostos, principalmente o Δ^9 -THC e CBD, permitiram conhecer uma variedade de ações terapêuticas, todavia, ainda com bastantes restrições na sua introdução em protocolos terapêuticos ou na prática clínica.

De notar que toda a complexidade associada à cânabís medicinal exige aprovações regulatórias particulares, nomeadamente de segurança e controlo de qualidade para qualquer nível de desenvolvimento do medicamento, sobretudo por serem provenientes de produtos naturais à base de plantas. Um elevado nível de rigor no fabrico destes medicamentos enfrenta desafios, nomeadamente de padronização de extratos, métodos analíticos adequados à deteção e doseamento dos componentes, estabilidade das formulações farmacêuticas e rotulagens adequadas às especificações dos produtos, em suma, procedimentos rigorosos e standardizados. Além disto, são fundamentais mais estudos que elucidem sobre a farmacocinética e farmacodinâmica dos canabinóides, recorrendo, designadamente, a grupos de pacientes com patologias específicas, a fim de compreender melhor os fatores que influenciam os diferentes efeitos farmacológicos e perfis dos canabinóides, definir biomarcadores claros e dosagens eficazes e seguras para as diferentes patologias, explorar alternativas de administração e desenvolvimento de dispositivos adaptados às necessidades clínicas.

Para além de um bom perfil de segurança e de controlo sintomatológico em diversas patologias, os canabinóides demonstram possuir atividade antitumoral em ensaios pré-clínicos e em alguns ensaios clínicos. Ainda que tenham sido referidos diferentes mecanismos de ação dos canabinóides em função do tipo de tumor, verificaram-se características comuns como a elevada expressão destes recetores em diversos tumores malignos e a estimulação da apoptose e modulação de vários marcadores de proliferação

tumoral por estes compostos. Os investigadores apontam a eficácia dos canabinóides intrínsecos e extrínsecos como moléculas relevantes na modulação das diferentes fases da carcinogénese, como o crescimento, angiogénese, invasão e metastização, podendo oferecer uma valiosa alternativa terapêutica em combinação com citotóxicos e até, em alguns casos, em monoterapia.

Para a integração de preparações e substâncias à base de cânabiz na prática clínica baseada na evidência, são necessários ensaios clínicos bem delineados. Igualmente importante é a necessidade de informação adequada aos profissionais de saúde, particularmente prescritores e farmacêuticos, não só pelo papel fundamental que desempenham na comunicação dos efeitos terapêuticos, dos efeitos adversos e das possíveis interações medicamentosas, como também na formação e educação da população em geral.

Em conclusão, a cânabiz medicinal poderá ser um fator distintivo na sobrevivência e na melhoria da qualidade de vida em múltiplas condições patológicas. Para tal, a comunidade científica deverá apostar na continuação e extensão das investigações nesta área.

Referências bibliográficas

1. Silva M. Cannabis: Uso Terapêutico em Doenças Neurodegenerativas. *J Chem Inf Model*. 2017;53(9):1689–99.
2. Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1614–48.
3. Russo EB, Jiang H, Li X, Sutton A, Carboni A, Bianco F, et al. Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. 2008;59(15):4171–82.
4. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Brazilian J Psychiatry [Internet]*. 2006;28:153–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462006000200015&nrm=iso
5. Turgeman I, Bar-Sela G. Cannabis use in palliative oncology: A review of the evidence for popular indications. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(2):85–8.
6. Gonçalves J, Rosado T, Soares S, Simão A, Caramelo D, Luís Â, et al. Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination. *Medicines*. 2019;6(1):31.
7. Morales P, Reggio PH. CBD: A New Hope? *ACS Med Chem Lett*. 2019;10(5):694–5.
8. Fishedick JT, Hazekamp A, Erkelens T, Choi YH, Verpoorte R. Metabolic fingerprinting of Cannabis sativa L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes. *Phytochemistry [Internet]*. 2010;71(17–18):2058–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.10.001>
9. Lodzki M, Godin B, Rakou L, Mechoulam R, Gallily R, Touitou E. Cannabidiol - Transdermal delivery and anti-inflammatory effect in a murine model. *J Control Release*. 2003;93(3):377–87.
10. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(14):8268–73.
11. Walker JM, Huang SM. Cannabinoid analgesia. *Pharmacol Ther*. 2002;95(2):127–35.
12. Ramer R, Schwarz R, Hinz B. Modulation of the endocannabinoid system as a potential anticancer strategy. *Front Pharmacol*. 2019;10(MAY):1–17.
13. Picardi P, Ciaglia E, Proto M, Pisanti S. Anandamide inhibits breast tumor-induced angiogenesis. *Transl Med @ UniSa [Internet]*. 2014;10(3):8–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25147760> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4140423>
14. DELIBERAÇÃO N.º 11/CD/2019 do Infarmed.
15. Dzierżanowski T. Prospects for the use of cannabinoids in oncology and palliative care practice: A review of the evidence. *Cancers (Basel)*. 2019;11(2):1–17.
16. Solinas M, Massi P, Cantelmo AR, Cattaneo MG, Cammarota R, Bartolini D, et al. Cannabidiol inhibits angiogenesis by multiple mechanisms. *Br J Pharmacol*. 2012;167(6):1218–31.
17. Elbaz M, Ahirwar D, Xiaoli Z, Zhou X, Lustberg M, Nasser MW, et al. TRPV2 is a novel biomarker and therapeutic target in triple negative breast cancer. *Oncotarget*. 2018;9(71):33459–70.
18. Elbaz M, Nasser MW, Ravi J, Wani NA, Ahirwar DK, Zhao H, et al. Modulation of the tumor microenvironment and inhibition of EGF/EGFR pathway: Novel anti-tumor mechanisms of Cannabidiol in breast cancer. *Mol Oncol*. 2015;9(4):906–19.
19. Ramer R, Bublitz K, Freimuth N, Merkord J, Rohde H, Haustein M, et al. Cannabidiol

- inhibits lung cancer cell invasion and metastasis via intercellular adhesion molecule-1. *FASEB J.* 2012;26(4):1535–48.
20. Schwarz R, Ramer R, Hinz B. Targeting the endocannabinoid system as a potential anticancer approach. *Drug Metab Rev* [Internet]. 2018;50(1):26–53. Available from: <https://doi.org/10.1080/03602532.2018.1428344>
 21. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Curr Oncol.* 2016;23(March):S23–32.
 22. Hazekamp A. That which we call Indica, by any other name would smell as sweet. 2014;9(1):9–15.
 23. Pearce DD, Mitsouras K, Irizarry KJ. Discriminating the effects of *Cannabis sativa* and *Cannabis indica*: A web survey of medical cannabis users. *J Altern Complement Med.* 2014;20(10):787–91.
 24. Hillig KW, Mahlberg PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in *Cannabis* (Cannabaceae). *Am J Bot.* 2004;91(6):966–75.
 25. A Cultura do Cânhamo do Ministério da Agricultura, Mar, Ambiente e Ornamentação do Território [Internet]. [cited 2019 Oct 23]. Available from: <http://www.drapn.min-agricultura.pt/drapn/conteudos/producaoagricola/ACulturadoCanhamo.pdf>
 26. Critical WEC on DD. WHO Expert Committee on Drug Dependence: Thirty-third Report. 2003. 10–14 p.
 27. Potter DJ. Optimisation Of *Cannabis Sativa* L. As A Phytopharmaceutical. 2009;(March).
 28. Romano LL, Hazekamp A. Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. *Cannabinoids.* 2013;1(1):1–11.
 29. Citti C, Ciccarella G, Braghiroli D, Parenti C, Vandelli MA, Cannazza G. Medicinal cannabis: Principal cannabinoids concentration and their stability evaluated by a high performance liquid chromatography coupled to diode array and quadrupole time of flight mass spectrometry method. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2016;128:201–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2016.05.033>
 30. Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Öztürk E, Schibano D, Simsir Y, Navarro P, et al. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of *Cannabis sativa* Plants from Different Chemotypes. *J Nat Prod.* 2016;79(2):324–31.
 31. Bonn-Miller MO, ElSohly MA, Loflin MJE, Chandra S, Vandrey R. Cannabis and cannabinoid drug development: evaluating botanical versus single molecule approaches. *Int Rev Psychiatry.* 2018;30(3):277–84.
 32. Brenneisen R. Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. *Marijuana and the Cannabinoids.* 2007;(7):17–49.
 33. Solymosi K, Kofalvi A. Cannabis: A Treasure Trove or Pandora's Box? Vol. 17, Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2016. 1223–1291 p.
 34. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. Vol. 103, Progress in the chemistry of organic natural products. 2017. 1–36 p.
 35. Bauer R, Woelkart K, Salo-Ahen O. CB Receptor Ligands from Plants. *Curr Top Med Chem.* 2008;8(3):173–86.
 36. Fellermeier M, Eisenreich W, Bacher A, Zenk MH. Biosynthesis of cannabinoids. *Eur J Biochem.* 2001;268(6):1596–604.
 37. De Meijer EPM, Bagatta M, Carboni A, Crucitti P, Moliterni VMC, Ranalli P, et al. The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. *Genetics.* 2003;163(1):335–46.

38. Russo EB. Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1344–64.
39. Console-Bram L, Marcu J, Abood ME. Cannabinoid receptors: Nomenclature and pharmacological principles. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2012;38(1):4–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.02.009>
40. Bolognini D, Cascio MG, Parolaro D, Pertwee RG. AM630 behaves as a protean ligand at the human cannabinoid CB 2 receptor. *Br J Pharmacol*. 2012;165(8):2561–74.
41. Badalà F, Nouri-mahdavi K, Raoof DA. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy PÁL. *Pharmacogn J*. 2010;144(5):724–32.
42. Raj K. Razdan, Haldean C. Dalzell, Patricia Herlihy JFH. Hashish Unsaturated Side-Chain Analogues of delta8-Tetrahydrocannabinol with Potent Biological Activity. 1976;19(11):1328–30.
43. Barann M, Molderings G, Brüss M, Bönisch H, Urban BW, Göthert M. Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT_{3A} receptors: Probable involvement of an allosteric modulatory site. *Br J Pharmacol*. 2002;137(5):589–96.
44. Shi B, Yang R, Wang X, Liu H, Zou L, Hu X, et al. Inhibition of 5-HT₃ receptors-activated currents by cannabinoids in rat trigeminal ganglion neurons. *J Huazhong Univ Sci Technol - Med Sci*. 2012;32(2):265–71.
45. McHugh D, Roskowski D, Xie S, Bradshaw HB. Δ⁹-THC and N-arachidonoyl glycine regulate BV-2 microglial morphology and cytokine release plasticity: Implications for signaling at GPR18. *Front Pharmacol*. 2014;4 JAN(January):1–8.
46. Qin N, Neeper MP, Liu Y, Hutchinson TL, Lubin M Lou, Flores CM. TRPV2 is activated by cannabidiol and mediates CGRP release in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci*. 2008;28(24):6231–8.
47. De Petrocellis L, Vellani V, Schiano-Moriello A, Marini P, Magherini PC, Orlando P, et al. Plant-derived cannabinoids modulate the activity of transient receptor potential channels of ankyrin type-1 and melastatin type-8. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;325(3):1007–15.
48. O'Sullivan SE, Kendall DA, Randall MD. Further characterization of the time-dependent vascular effects of Δ⁹-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;317(1):428–38.
49. Vara D, Morell C, Rodr N. Involvement of PPAR α in the antitumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma. 2013;1–11.
50. Usselman CWNSSJRB. Molecular Targets of the Phytocannabinoids-A Complex Picture. Vol. 176, *Physiology & behavior*. 2017. 139–148 p.
51. Peters M, Murillo-rodriguez E, Hanus LO. Cannabidiol – Recent Advances. 2007;4:1678–92.
52. Costa B, Trovato AE, Comelli F, Giagnoni G, Colleoni M. The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2007;556(1–3):75–83.
53. CARLINI EA, CUNHA JM. Hypnotic and Antiepileptic Effects of Cannabidiol. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(S1):417S-427S.
54. Jones NA, Hill AJ, Smith I, Bevan SA, Williams CM, Whalley BJ, et al. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;332(2):569–77.
55. Parker LA, Mechoulam R, Schlievert C. Cannabidiol, a non-psychoactive component

- of cannabis and its synthetic dimethylheptyl homolog suppress nausea in an experimental model with rats. *Neuroreport*. 2002;13(5):567–70.
56. McPartland JM, Glass M, Pertwee RG. Meta-analysis of cannabinoid ligand binding affinity and receptor distribution: Interspecies differences. *Br J Pharmacol*. 2007;152(5):583–93.
 57. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*. 2015;172(20):4790–805.
 58. Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of Δ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(3):305–13.
 59. Murillo-Rodríguez E, Millán-Aldaco D, Palomero-Rivero M, Mechoulam R, Drucker-Colín R. Cannabidiol, a constituent of *Cannabis sativa*, modulates sleep in rats. *FEBS Lett*. 2006;580(18):4337–45.
 60. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses*. 2006;66(2):234–46.
 61. Lauckner JE, Jensen JB, Chen HY, Lu HC, Hille B, Mackie K. GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(7):2699–704.
 62. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol*. 2007;152(7):1092–101.
 63. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. *Neurochem Res*. 2005;30(8):1037–43.
 64. Rock EM, Bolognini D, Limebeer CL, Cascio MG, Anavi-Goffer S, Fletcher PJ, et al. Cannabidiol, a nonpsychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT_{1A} somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Br J Pharmacol*. 2012;165(8):2620–34.
 65. Gonca E, Darici F. The Effect of Cannabidiol on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias: The role of adenosine a₁ receptors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015;20(1):76–83.
 66. Bisogno T, Hanuš L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: Effect on vanilloid VR₁ receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*. 2001;134(4):845–52.
 67. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreanos E, Mechoulam R, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(17):9561–6.
 68. McPartland JM. Cannabis and eicosanoids: A review of molecular pharmacology. *J Cannabis Ther*. 2001;1(1):71–83.
 69. Hinz B, Ramer R. Anti-tumour actions of cannabinoids. *Br J Pharmacol*. 2019;176(10):1384–94.
 70. Kapur A, Zhao P, Sharir H, Bai Y, Caron MG, Barak LS, et al. Atypical responsiveness of the orphan receptor GPR55 to cannabinoid ligands. *J Biol Chem*. 2009;284(43):29817–27.
 71. De Petrocellis L, Di Marzo V. Non-CB₁, Non-CB₂ receptors for endocannabinoids, plant cannabinoids, and synthetic cannabimimetics: Focus on G-protein-coupled receptors and transient receptor potential channels. *J Neuroimmune Pharmacol*.

2010;5(1):103–21.

72. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1479–94.
73. Cascio MG, Gauson LA, Stevenson LA, Ross RA, Pertwee RG. Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent α 2-adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT 1A receptor antagonist. *Br J Pharmacol*. 2010;159(1):129–41.
74. Russo EB, Marcu J. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads [Internet]. 1st ed. Vol. 80, *Advances in Pharmacology*. Elsevier Inc.; 2017. 67–134 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.004>
75. Wilkinson JD, Williamson EM. Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2007;45(2):87–92.
76. Ligresti A, Moriello AS, Starowicz K, Matias I, Pisanti S, De Petrocellis L, et al. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;318(3):1375–87.
77. goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee A. Stability of cannabinoids in dried samples of cannabis dating from around. *J Chem Inf Model*. 2019;53(9):1689–99.
78. Rhee MH, Vogel Z, Barg J, Bayewitch M, Levy R, Hanuš L, et al. Cannabinol derivatives: Binding to cannabinoid receptors and inhibition of adenylylcyclase. *J Med Chem*. 1997;40(20):3228–33.
79. Kogan NM. Cannabinoids and Cancer. 2005;941–52. Available from: [http://files.iowamedicalmarijuana.org/science/cancer/Kogan Cannabinoids and Cancer Mini-Rev Med Chem 2005.pdf](http://files.iowamedicalmarijuana.org/science/cancer/Kogan%20Cannabinoids%20and%20Cancer%20Mini-Rev%20Med%20Chem%202005.pdf)
80. Appendino G, Gibbons S, Giana A, Pagani A, Grassi G, Stavri M, et al. Antibacterial Cannabinoids from Cannabis sativa: A Structure - Activity Study. 2008;1427–30.
81. Romano B, Borrelli F, Pagano E, Cascio MG, Pertwee RG, Izzo AA. Inhibition of colon carcinogenesis by a standardized Cannabis sativa extract with high content of cannabidiol. *Phytomedicine* [Internet]. 2014;21(5):631–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2013.11.006>
82. Massi P, Valenti M, Vaccani A, Gasperi V, Perletti G, Marras E, et al. 5-Lipoxygenase and anandamide hydrolase (FAAH) mediate the antitumor activity of cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid. *J Neurochem*. 2008 Feb;104(4):1091–100.
83. Scutt A, Williamson EM. Cannabinoids stimulate fibroblastic colony formation by bone marrow cells indirectly via CB2 receptors. *Calcif Tissue Int*. 2007;80(1):50–9.
84. Holland ML, Allen JD, Arnold JC. Interaction of plant cannabinoids with the multidrug transporter ABCC1 (MRP1). *Eur J Pharmacol*. 2008;591(1–3):128–31.
85. Turner E. Biological activity of cannabichromene, its homologs and isomer. 1981;
86. Hollister LE, Reaven GM. Delta-9-tetrahydrocannabinol and glucose tolerance. *Clin Pharmacol Ther*. 1974;16(2):297–302.
87. Bolognini D, Costa B, Maione S, Comelli F, Marini P, Di Marzo V, et al. The plant cannabinoid Δ 9-tetrahydrocannabivarin can decrease signs of inflammation and inflammatory pain in mice. *Br J Pharmacol*. 2010;160(3):677–87.
88. Anavi-Goffer S, Baillie G, Irving AJ, Gertsch J, Greig IR, Pertwee RG, et al. Modulation of L- α -lysophosphatidylinositol/GPR55 mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling by cannabinoids. *J Biol Chem*. 2012;287(1):91–104.
89. Cascio MG, Zamberletti E, Marini P, Parolaro D, Pertwee RG. The phytocannabinoid,

- Δ^9 -tetrahydrocannabivarin, can act through 5-HT_{1A} receptors to produce antipsychotic effects. *Br J Pharmacol*. 2015;172(5):1305–18.
90. Hill AJ, Weston SE, Jones NA, Smith I, Bevan SA, Williamson EM, et al. 9-Tetrahydrocannabivarin suppresses in vitro epileptiform and in vivo seizure activity in adult rats. *Epilepsia*. 2010;51(8):1522–32.
 91. Riedel G, Fadda P, McKillop-Smith S, Pertwee RG, Platt B, Robinson L. Synthetic and plant-derived cannabinoid receptor antagonists show hypophagic properties in fasted and non-fasted mice. *Br J Pharmacol*. 2009;156(7):1154–66.
 92. Rosenthaler S, Pöhn B, Kolmanz C, Nguyen Huu C, Krewenka C, Huber A, et al. Differences in receptor binding affinity of several phytocannabinoids do not explain their effects on neural cell cultures. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. 2014;46:49–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2014.09.003>
 93. Klumpers LE, Thacker DL. A brief background on cannabis: From plant to medical indications. *J AOAC Int*. 2019;102(2):412–20.
 94. Moreno-Sanz G. Can You Pass the Acid Test? Critical Review and Novel Therapeutic Perspectives of Δ^9 -Tetrahydrocannabinolic Acid A. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1(1):124–30.
 95. Larrinaga G, Sanz B, Blanco L, Perez I, Cadenas ML, Pinto FM, et al. Cannabinoid CB₁ receptor is expressed in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Clin Biochem* [Internet]. 2013;46(7–8):638–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.12.023>
 96. Kisková T, Mungenast F, Suváková M, Jäger W, Thalhammer T. Future aspects for cannabinoids in breast cancer therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7).
 97. Laboratories S, Cruz S. Higher Plant terpenoides: a Phytocentric overview of their ecological roles. *J Chem Ecol*. 1994;20(6).
 98. Stella L, Olivero-verbel J, Stashenko E. Bioresource Technology Repellent activity of essential oils : A review. *Bioresour Technol* [Internet]. 2010;101(1):372–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biortech.2009.07.048>
 99. European Monitoring Centre for Drugs and Addiction. Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking [Internet]. Publications Office of the European Union, Luxembourg. 2018. 752 p. Available from: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186_ENN_PDF.pdf
 100. Monograph P. Product monograph Sativex. 2012.
 101. Ma H, Yan D, Wang Y, Shi W, Liu T, Zhao C, et al. Bazedoxifene exhibits growth suppressive activity by targeting interleukin-6/glycoprotein 130/signal transducer and activator of transcription 3 signaling in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*. 2019;110(3):950–61.
 102. Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical Use of Cannabinoids [Internet]. Vol. 78, *Drugs*. Springer International Publishing; 2018. 1665–1703 p. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0996-1>
 103. Kumar P, Song ZH. CB₂ cannabinoid receptor is a novel target for third-generation selective estrogen receptor modulators bazedoxifene and lasofoxifene. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2014;443(1):144–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.11.071>
 104. De Petrocellis L, Di Marzo V. An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009;23(1):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2008.10.013>
 105. Cone EJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine. *J Anal Toxicol*.

- 1995;19(6):459–78.
106. Onaivi ES, Ishiguro H, Gu S, Liu QR. CNS effects of CB2 cannabinoid receptors: Beyond neuro-immuno-cannabinoid activity. *J Psychopharmacol.* 2012;26(1):92–103.
 107. Andrade C. Cannabis and neuropsychiatry, 1: Benefits and risks. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(5):e551–4.
 108. Fattore L, Melis M, Fadda P, Pistis M, Fratta W. The endocannabinoid system and nondrug rewarding behaviours. *Exp Neurol [Internet].* 2010;224(1):23–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.03.020>
 109. Zhang HY, Gao M, Liu QR, Bi GH, Li X, Yang HJ, et al. Cannabinoid CB2 receptors modulate midbrain dopamine neuronal activity and dopamine-related behavior in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(46):E5007–15.
 110. Emadi L, Jonaidi H, Amir Abad EH. The role of central CB2 cannabinoid receptors on food intake in neonatal chicks. *J Comp Physiol A Neuroethol Sensory, Neural, Behav Physiol.* 2011;197(12):1143–7.
 111. Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carrière D, Carayon P, et al. Expression of Central and Peripheral Cannabinoid Receptors in Human Immune Tissues and Leukocyte Subpopulations. *Eur J Biochem.* 1995;232(1):54–61.
 112. Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Afaq F, Mukhtar H. Cannabinoids for cancer treatment: Progress and promise. *Cancer Res.* 2008;68(2):339–42.
 113. Szabó GG, Lenkey N, Holderith N, András T, Nusser Z, Hájos N. Presynaptic calcium channel inhibition underlies CB1 cannabinoid receptor-mediated suppression of GABA release. *J Neurosci.* 2014;34(23):7958–63.
 114. Den Boon FS, Chameau P, Schaafsma-Zhao Q, Van Aken W, Bari M, Oddi S, et al. Excitability of prefrontal cortical pyramidal neurons is modulated by activation of intracellular type-2 cannabinoid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(9):3534–9.
 115. Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Meozzi PA, Myers L, et al. Functional expression of brain neuronal CB2 cannabinoid receptors are involved in the effects of drugs of abuse and in depression. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1139:434–49.
 116. Preet A, Qamri Z, Nasser MW, Prasad A, Shilo K, Zou X, et al. Cannabinoid receptors, CB1 and CB2, as novel targets for inhibition of non-small cell lung cancer growth and metastasis. *Cancer Prev Res.* 2011;4(1):65–75.
 117. Information for Health Care.
 118. Rang HP, Ritter J, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale farmacología. 2016;1939.
 119. Aso E, Ferrer I. Cannabinoids for treatment of alzheimer's disease: Moving toward the clinic. *Front Pharmacol.* 2014;5 MAR(March):1–11.
 120. Bradshaw HB, Walker JM. The expanding field of cannabimimetic and related lipid mediators. *Br J Pharmacol.* 2005;144(4):459–65.
 121. O'Sullivan SE, Kendall DA. Cannabinoid activation of peroxisome proliferator-activated receptors: Potential for modulation of inflammatory disease. *Immunobiology [Internet].* 2010;215(8):611–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2009.09.007>
 122. Saghatelian A, Trauger SA, Want EJ, Hawkins EG, Siuzdak G, Cravatt BF. Assignment of Endogenous Substrates to Enzymes by Global Metabolite Profiling †. 2004;14332–9.
 123. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3).
 124. Blankman JL, Simon GM, Cravatt BF. Article A Comprehensive Profile of Brain

Enzymes that Hydrolyze the Endocannabinoid. 2007;(December):1347–56.

125. Papers JBC, Doi M, Kozak KR, Rowlinson SW, Marnett LJ. Oxygenation of the Endocannabinoid , 2-Arachidonylglycerol , to Glycerol Prostaglandins by Cyclooxygenase-2 *. 2000;275(43):33744–9.
126. Ueda N, Yamanaka K, Terasawa Y, Yamamoto S. An acid amidase hydrolyzing anandamide as an endogenous ligand for cannabinoid receptors. 1999;454:267–70.
127. Sun Y, Tsuboi K, Zhao L, Okamoto Y, Lambert DM, Ueda N. Involvement of N - acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase in the degradation of anandamide and other N -acylethanolamines in macrophages. 2005;1736:211–20.
128. Marzo V, Petrocillis L. Endocannabinoids as Regulators of Transient Receptor Potential (TRP)Channels: a Further Opportunity to Develop New Endocannabinoid-Based Therapeutic Drugs. *Curr Med Chem*. 2010;17(14):1430–49.
129. Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, Chuang HH, Sørgård M, Di Marzo V, et al. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature*. 1999;400(6743):452–7.
130. O'Sullivan SE. An update on PPAR activation by cannabinoids. *Br J Pharmacol*. 2016;173(12):1899–910.
131. O'Sullivan SE. Cannabinoids go nuclear: Evidence for activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *Br J Pharmacol*. 2007;152(5):576–82.
132. Hughes MLR, Liu B, Halls ML, Wagstaff KM, Patil R, Velkov T, et al. Fatty acid-binding proteins 1 and 2 differentially modulate the activation of peroxisome proliferator-activated receptor α in a ligand-selective manner. *J Biol Chem*. 2015;290(22):13895–906.
133. Hejazi N, Zhou C, Oz M, Sun H, Jiang HY, Zhang L. Δ 9-Tetrahydrocannabinol and endogenous cannabinoid anandamide directly potentiate the function of glycine receptors. *Mol Pharmacol*. 2006;69(3):991–7.
134. Dutertre S, Becker CM, Betz H. Inhibitory glycine receptors: An update. *J Biol Chem*. 2012;287(48):40216–23.
135. Wilkinson ST, Yarnell S, Radhakrishnan R, Ball SA, D'Souza DC. Marijuana Legalization: Impact on Physicians and Public Health. *Annu Rev Med*. 2016;67(1):453–66.
136. Andrade C. Cannabis and neuropsychiatry, 2: The longitudinal risk of psychosis as an adverse outcome. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(6):e739–42.
137. Singh A, Saluja S, Kumar A, Agrawal S, Thind M, Nanda S, et al. Cardiovascular Complications of Marijuana and Related Substances: A Review. *Cardiol Ther* [Internet]. 2018;7(1):45–59. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40119-017-0102-x>
138. Feeney KE, Kampman KM. Adverse effects of marijuana use. *Linacre Q*. 2016;83(2):174–8.
139. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-Analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull*. 2016;42(5):1262–9.
140. Calabria B, Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Does cannabis use increase the risk of death? Systematic review of epidemiological evidence on adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29(3):318–30.
141. Brutlag A, Hommerding H. Toxicology of Marijuana , Synthetic Cannabinoids , and Cannabidiol in Dogs and Cats. *Vet Clin NA Small Anim Pract* [Internet]. 2018;48(6):1087–102. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.07.008>

142. Trecki J, Ph D, Schwartz M, Gerona R, Ph D. "Zombie" Outbreak Caused by the Synthetic Cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. 2016;1–8.
143. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2018;49(January):12–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004>
144. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2477–82.
145. Rezkalla S, Kloner RA. PT US CR. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.11.004>
146. Toennes SW, Ramaekers JG, Theunissen EL, Moeller MR, Kauert GF. Comparison of Cannabinoid Pharmacokinetic Properties in Occasional and Heavy Users Smoking a Marijuana or Placebo Joint. 2008;32(September):470–7.
147. Blood Cannabinoids, Absorption of THC and Formation of 11-OH-THC and THCCOOH During and After Smoking Marijuana. 1992;16(October):276–82.
148. Newmeyer MN, Swortwood MJ, Barnes AJ, Abulseoud OA, Scheidweiler KB, Huestis MA. Free and Glucuronide Whole Blood Cannabinoids ' Pharmacokinetics after Controlled Smoked Vaporized and Oral Cannabis Administration in Frequent and Occasional Cannabis Users: Identification of Recent Cannabis Intake. 2016;1592:1579–92.
149. Solowij N, Broyd SJ, van Hell HH, Hazekamp A. A protocol for the delivery of cannabidiol (CBD) and combined CBD and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) by vaporisation. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15(1):1–8.
150. Martin JH, Schneider J, Lucas CJ, Galettis P. Exogenous Cannabinoid Efficacy: Merely a Pharmacokinetic Interaction? *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(5):539–45.
151. Administration TG. Australian Public Assessment Report for Nabiximols Proprietary Product Name : Sativex. 2013;(September).
152. Eichler M, Spinedi L, Unfer-Grauwiler S, Bodmer M, Surber C, Luedi M, et al. Heat exposure of cannabis sativa extracts affects the pharmacokinetic and metabolic profile in healthy male subjects. *Planta Med*. 2012;78(7):686–91.
153. Dinis-Oliveira RJ. Metabolomics of δ^9 -tetrahydrocannabinol: Implications in toxicity. *Drug Metab Rev*. 2016;48(1):80–7.
154. Challapalli PVN, Stinchcomb AL. In vitro experiment optimization for measuring tetrahydrocannabinol skin permeation. *Int J Pharm*. 2002;241(2):329–39.
155. Stinchcomb AL, Valiveti S, Hammell DC, Ramsey DR. Human skin permeation of Δ^8 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol . *J Pharm Pharmacol*. 2004;56(3):291–7.
156. Gunasekaran N, Long LE, Dawson BL, Hansen GH, Richardson DP, Li KM, et al. Reintoxication: The release of fat-stored Δ^9 - tetrahydrocannabinol (THC) into blood is enhanced by food deprivation or ACTH exposure. *Br J Pharmacol*. 2009;158(5):1330–7.
157. Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans-The quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals*. 2012;5(5):529–52.
158. M.A. H. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers* [Internet]. 2007;4(8):1770–804. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=2007441321>
159. Narimatsu S, Watanabe K, Matsunaga T, Yamamoto I, Imaoka S, Funae Y, et al. Cytochrome P-450 isozymes involved in the oxidative metabolism of delta 9-

- tetrahydrocannabinol by liver microsomes of adult female rats. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 1992 Jan 1;20(1):79 LP – 83. Available from: <http://dmd.aspetjournals.org/content/20/1/79.abstract>
160. Sciences L, Scientx F. METABOLISM ISOZYMES OF TETRAHYDROCANNABINOL BY CYTOCHROME PURIFIED FROM HEPATIC MICROSOMES OF MONKEYS. 1995;56(7).
 161. Goullé JP, Sausseureau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). *Ann Pharm Fr*. 2008;66(4):232–44.
 162. Lemberger L, Martz R, Rodda B. Comparative pharmacology of Δ^9 tetrahydrocannabinol and its metabolite, 11 OH Δ^9 tetrahydrocannabinol. *J Clin Invest*. 1973;52(10):2411–7.
 163. Ujváry I, Hanuš L. Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1(1):90–101.
 164. Grant KS, Petroff R, Isoherranen N, Stella N, Burbacher TM. Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2018;182:133–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.014>
 165. Heuberger JAAC, Guan Z, Oyetayo OO, Klumpers L, Morrison PD, Beumer TL, et al. Population Pharmacokinetic Model of THC Integrates Oral, Intravenous, and Pulmonary Dosing and Characterizes Short- and Long-term Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(2):209–19.
 166. Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;34(3):352–63.
 167. Kelly P, Jones RT. Metabolism of tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. *J Anal Toxicol*. 1992;16(4):228–35.
 168. Cannabinoids 101: What Makes Cannabis Medicine? | Leafly [Internet]. [cited 2019 Oct 24]. Available from: <https://www.leafly.ca/news/cannabis-101/cannabinoids-101-what-makes-cannabis-medicine>
 169. Rock EM, Sticht MA, Limebeer CL, Parker LA. Cannabinoid Regulation of Acute and Anticipatory Nausea. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1(1):113–21.
 170. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: Quantitative systematic review. *Br Med J*. 2001;323(7303):16–21.
 171. Mücke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cochrane, Sarcopenia Music*. 2018;(September 2017).
 172. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Nisio M Di, Duffy S, Hernandez A V, et al. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis. 2016;313(24):2456–73.
 173. La S, Azariah F, Vtc L, Ns S, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy (Review). 2015;(11).
 174. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, et al. Original Article D r o n a b i n o l a s a T r e a t m e n t f o r A n o r e x i a A s s o c i a t e d w i t h W e i g h t L o s s i n P a t i e n t s w i t h A I D S . 1995;l(2):89–97.
 175. Ee L, Gray A, Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV / AIDS (Review). 2013;(4).

176. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9- tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: A multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannab. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3394–400.
177. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol*. 2011;22(9):2086–93.
178. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. therapy , in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. 2011;1122–31.
179. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. *Multiple Sclerosis*. 2004;
180. Cousijn J, Núñez AE, Filbey FM. Time to acknowledge the mixed effects of cannabis on health: a summary and critical review of the NASEM 2017 report on the health effects of cannabis and cannabinoids. *Addiction*. 2018;113(5):958–66.
181. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy : an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(3):270–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8)
182. Reddy DS, Golub VM. The pharmacological basis of cannabis therapy for epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;357(1):45–55.
183. Schoedel KA, Szeto I, Setnik B, Sellers EM, Levy-Cooperman N, Mills C, et al. Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2018;88:162–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.027>
184. Epidyolex | European Medicines Agency [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
185. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: A systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(7):741–53.
186. Zagic D, Hons BA, Rahman R, Murnion B, Ffpmanzca F. Cannabis and Cannabinoids for the Treatment of People with Chronic Non-Cancer Pain Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled and Observational Studies. 2018.
187. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: A randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain* [Internet]. 2012;13(5):438–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2012.01.003>
188. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–73.
189. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Daldrup T, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC): A randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35(2):57–61.
190. Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T, et al. Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: A 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(4):459–65.
191. Tomida I, Perlwee RG, Azuara-Blanco A. Cannabinoids and glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(5):708–13.
192. Novack GD. Cannabinoids for treatment of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*.

- 2016;27(2):146–50.
193. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: A pilot study. *J Glaucoma*. 2006;15(5):349–53.
 194. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Carchman RA. Antineoplastic Activity of Cannabinoids 1, 2. 1975;55(3):597–602.
 195. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2012;12(6):436–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3247>
 196. Caffarel MM, Sarrió D, Palacios J, Guzmán M, Sánchez C. Δ^9 -tetrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression in human breast cancer cells through Cdc2 regulation. *Cancer Res*. 2006;66(13):6615–21.
 197. McAllister SD, Christian RT, Horowitz MP, Garcia A, Desprez PY. Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2007;6(11):2921–7.
 198. Michalski CW, Oti FE, Erkan M, Sauliunaite D, Bergmann F, Pacher P, et al. Cannabinoids in pancreatic cancer: Correlation with survival and pain. 2008;750(August 2007):742–50.
 199. Chu S, Hammarsten P, Josefsson A, Egevad L, Mancini G, Lutz B, et al. A high cannabinoid CB 1 receptor immunoreactivity is associated with disease severity and outcome in prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2008;5:174–82.
 200. Messalli EM, Grauso F, Luise R, Angelini A, Rossiello R. Cannabinoid receptor type 1 immunoreactivity and disease severity in human epithelial ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;(May):3–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.04.004>
 201. Jung CK, Kang WONK, Park JAEM, Ahn HYJUN, Kim SWOO, Oh ST, et al. Expression of the cannabinoid type I receptor and prognosis following surgery in colorectal cancer. 2013;(505):870–6.
 202. Ferreirós N, Schuligoi R, Schweiger C, Haybaeck J. G protein-coupled receptor GPR55 promotes colorectal cancer and has opposing effects to cannabinoid receptor 1. *Int J Cancer*. :1–29.
 203. Xu X, Liu Y, Huang S, Liu G, Xie C, Zhou J, et al. Overexpression of cannabinoid receptors CB1 and CB2 correlates with improved prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2006;171:31–8.
 204. Wang J, Xu Y, Zou Y, Zhu L, Dong B, Huang J, et al. Overexpression of cannabinoid receptor 1 promotes renal cell carcinoma progression. *Tumor Biol* [Internet]. 2016;37(12):16237–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13277-016-5447-6>
 205. De Petrocellis L, Melck D, Palmisano A, Bisogno T, Laezza C, Bifulco M, et al. The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(14):8375–80.
 206. Yasmin-Karim S, Moreau M, Mueller R, Sinha N, Dabney R, Herman A, et al. Enhancing the therapeutic efficacy of cancer treatment with cannabinoids. *Front Oncol*. 2018;8(APR):4–11.
 207. Murase R, Kawamura R, Singer E, Pakdel A, Sarma P, Judkins J, et al. Targeting multiple cannabinoid anti-tumour pathways with a resorcinol derivative leads to inhibition of advanced stages of breast cancer. *Br J Pharmacol*. 2014;171(19):4464–77.
 208. Salvatore CG, Catanzaro U. Control by the endogenous cannabinoid system of ras oncogene-dependent tumor growth. *FASEB J*. 2001;

209. Proto MC, Gazerro P, Croce LDI, Santoro A, Malfitano AM, Pisanti S, et al. Interaction of Endocannabinoid System and Steroid Hormones in the Control of Colon Cancer Cell Growth. *J Cell Physiol*. 2011;227(September 2010):250–8.
210. Laezza C, Pisanti S, Crescenzi E, Bifulco M. Anandamide inhibits Cdk2 and activates Chk1 leading to cell cycle arrest in human breast cancer cells. *FEBS Lett*. 2006;580:6076–82.
211. Laezza C, D'Alessandro A, Paladino S, Maria Malfitano A, Chiara Proto M, Gazerro P, et al. Anandamide inhibits the Wnt/ β -catenin signalling pathway in human breast cancer MDA MB 231 cells. *Eur J Cancer* [Internet]. 2012;48(16):3112–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.02.062>
212. Jacobsson SOP, Wallin T, Fowler CJ. Inhibition of Rat C6 Glioma Cell Proliferation by Endogenous and Synthetic Cannabinoids. Relative Involvement of Cannabinoid and Vanilloid Receptors. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2001 Dec 1;299(3):951 LP – 959. Available from: <http://jpet.aspetjournals.org/content/299/3/951.abstract>
213. Patsos HA, Greenhough A, Hicks DJ, Kharusi MAL, Collard TJ, Lane JOND, et al. The endogenous cannabinoid , anandamide , induces COX-2- dependent cell death in apoptosis-resistant colon cancer cells. *Int J Oncol*. 2010;31:187–93.
214. Shrivastava A, Kuzontkoski PM, Groopman JE, Prasad A. Cannabidiol induces programmed cell death in breast cancer cells by coordinating the cross-talk between apoptosis and autophagy. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(7):1161–72.
215. Singer E, Judkins J, Salomonis N, Matlaf L, Soteropoulos P, Mcallister S, et al. Reactive oxygen species-mediated therapeutic response and resistance in glioblastoma. *Cell death Dis* [Internet]. 2015;6(1):e1601-11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2014.566>
216. Massi P, Valenti M, Vaccani A, Gasperi V, Perletti G, Marras E, et al. 5-Lipoxygenase and anandamide hydrolase (FAAH) mediate the antitumor activity of cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid. *J Neurochem*. 2008;104(4):1091–100.
217. Ramer R, Heinemann K, Merkord J, Rohde H, Salamon A, Linnebacher M, et al. COX-2 and PPAR- γ Confer Cannabidiol-Induced Apoptosis of Human Lung Cancer Cells. 2013;69–83.
218. Salazar M, Carracedo A, Salanueva ÍJ, Hernández-tiedra S, Lorente M, Egia A, et al. Cannabinoid action induces autophagy- mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1359–72.
219. Carracedo A, Gironella M, Lorente M, Garcia S, Guzmán M, Velasco G, et al. Cannabinoids induce apoptosis of pancreatic tumor cells via endoplasmic reticulum stress-related genes. *Cancer Res*. 2006;66(13):6748–55.
220. Velasco G, Di I. Anti-tumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma : role of AMPK-dependent activation of autophagy. *Cell Death Differ*. 2011;1–13.
221. Lu Y, Anderson HD. Cannabinoid signaling in health and disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017;95(4):311–27.
222. Portella G, Laezza C, Laccetti P, De Petrocellis L, Di Marzo V, Bifulco M. Inhibitory effects of cannabinoid CB1 receptor stimulation on tumor growth and metastatic spreading: actions on signals involved in angiogenesis and metastasis. *FASEB J*. 2003;17(12):1771–3.
223. Blasco-Benito S, Moreno E, Seijo-Vila M, Tundidor I, Andradas C, Caffarel MM, et al. Erratum: Therapeutic targeting of HER2-CB2R heteromers in HER2-positive breast cancer (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2019) 116 (3863–3872) DOI: 10.1073/pnas.1815034116). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(13):6505.

224. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
225. Endsley MP, Thill R, Choudhry I, Williams CL, Kajdacsy-balla A, Campbell WB, et al. Expression and function of fatty acid amide hydrolase in prostate cancer. *Int J Cancer.* 2008;1326(April):1318–26.
226. Nomura DK, Long JZ, Niessen S, Hoover HS, Ng S, Cravatt BF. Monoacylglycerol Lipase Regulates a Fatty Acid Network that Promotes Cancer Pathogenesis. *Cell* [Internet]. 2010;140(1):49–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.027>
227. Ye L, Zhang B, Seviour EG, Tao K, Liu X, Ling Y, et al. Monoacylglycerol lipase (MAGL) knockdown inhibits tumor cells growth in colorectal cancer. *Cancer Lett* [Internet]. 2011;307(1):6–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2011.03.007>
228. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, Taglialatela-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: A unified critical inventory. Vol. 33, *Natural Product Reports.* 2016. 1357–1392 p.
229. Blázquez C, Casanova ML, Planas A, Del Pulgar TG, Villanueva C, Fernández-Aceñero MJ, et al. Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J.* 2003;17(3):529–31.
230. Solinas M, Massi P, Cinquina V, Valenti M, Bolognini D, Gariboldi M, et al. Cannabidiol, a Non-Psychoactive Cannabinoid Compound, Inhibits Proliferation and Invasion in U87-MG and T98G Glioma Cells through a Multitarget Effect. *PLoS One.* 2013;8(10).
231. Uehara H, Takahashi T, Oha M, Ogawa H, Izumi K. Exogenous fatty acid binding protein 4 promotes human prostate cancer cell progression. *Int J Cancer.* 2014;135(11):2558–68.
232. Forootan FS, Forootan SS, Gou X, Yang J, Liu B, Chen D, et al. Fatty acid activated PPAR α promotes tumorigenicity of prostate cancer cells by up regulating VEGF via PPAR responsive elements of the promoter. *Oncotarget.* 2016;7(8):9322–39.
233. Yan F, Shen N, Pang JX, Zhao N, Zhang YW, Bode AM, et al. A vicious loop of fatty acid-binding protein 4 and DNA methyltransferase 1 promotes acute myeloid leukemia and acts as a therapeutic target. *Leukemia.* 2018;32(4):865–73.
234. Nevo J, Mai A, Tuomi S, Pellinen T, Pentikäinen OT, Heikkilä P, et al. Mammary-derived growth inhibitor (MDGI) interacts with integrin α -subunits and suppresses integrin activity and invasion. *Oncogene.* 2010;29(49):6452–63.
235. Guaita-Esteruelas S, Bosquet A, Saavedra P, Gumà J, Girona J, Lam EWF, et al. Exogenous FABP4 increases breast cancer cell proliferation and activates the expression of fatty acid transport proteins. *Mol Carcinog.* 2017;56(1):208–17.
236. Nithipatikom K, Endsley MP, Isbell MA, Falck JR, Iwamoto Y, Hillard CJ, et al. 2-Arachidonoylglycerol: A novel inhibitor of androgen-independent prostate cancer cell invasion. *Cancer Res.* 2004;64(24):8826–30.
237. Soroceanu L, Murase R, Limbad C, Singer E, Allison J, Adrados I, et al. Id-1 is a key transcriptional regulator of glioblastoma aggressiveness and a novel therapeutic target. *Cancer Res.* 2013;73(5):1559–69.
238. Ramer R, Merkord J, Rohde H, Hinz B. Cannabidiol inhibits cancer cell invasion via upregulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1. *Biochem Pharmacol.* 2010;79(7):955–66.
239. Winkler K, Ramer R, Dithmer S, Ivanov I, Merkord J, Hinz B. Fatty acid amide

- hydrolase inhibitors confer anti-invasive and antimetastatic effects on lung cancer cells. *Oncotarget*. 2016;7(12):15047–64.
240. Zhang Y, Zheng W, Shen K, Shen W. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Inhibits Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis By Targeting Matrix Metalloproteinase-9 in Endometrial Cancer. *Oncol Lett*. 2018;15(6):8527–35.
 241. Coke CJ, Scarlett KA, Chetram MA, Jones KJ, Sandifer BJ, Davis AS, et al. Simultaneous activation of induced heterodimerization between CXCR4 chemokine receptor and cannabinoid receptor 2 (CB2) reveals a mechanism for regulation of tumor progression. *J Biol Chem*. 2016;291(19):9991–10005.
 242. Crusz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer: Advances and new agents. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(10):584–96.
 243. Grivennikov SI, Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. *Curr Opin Genet Dev*. 2010;20(1):65–71.
 244. Tanaka K, Babic I, Nathanson D, Akhavan D, Guo D, Gini B, et al. Oncogenic EGFR signaling activates an mTORC2-NF- κ B pathway that promotes chemotherapy resistance. *Cancer Discov*. 2011;1(6):524–38.
 245. Berasain C, Perugorria MJ, Latasa MU, Castillo J, Goñi S, Santamaría M, et al. The epidermal growth factor receptor: A link between inflammation and liver cancer. *Exp Biol Med*. 2009;234(7):713–25.
 246. Hausteim M, Ramer R, Linnebacher M, Manda K, Hinz B. Cannabinoids increase lung cancer cell lysis by lymphokine-activated killer cells via upregulation of ICAM-1. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2014;92(2):312–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2014.07.014>
 247. Glodde N, Jakobs M, Bald T, Tüting T, Gaffal E. Differential role of cannabinoids in the pathogenesis of skin cancer. *Life Sci* [Internet]. 2015;138:35–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2015.04.003>
 248. Ghosh S, Sheth S, Sheehan K, Mukherjea D, Dhukhwa A, Borse V, et al. The endocannabinoid/cannabinoid receptor 2 system protects against cisplatin-induced hearing loss. *Front Cell Neurosci*. 2018;12.
 249. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, et al. A pilot clinical study of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer*. 2006;95(2):197–203.
 250. Kenyon J, Liu W, Dalglish A. Report of objective clinical responses of cancer patients to pharmaceutical-grade synthetic cannabidiol. *Anticancer Res*. 2018;38(10):5831–5.
 251. Morelli MB, Offidani M, Alesiani F, Discepoli G, Liberati S, Olivieri A, et al. The effects of cannabidiol and its synergism with bortezomib in multiple myeloma cell lines. A role for transient receptor potential vanilloid type-2. *Int J Cancer*. 2014;134(11):2534–46.
 252. Nabissi M, Morelli MB, Santoni M, Santoni G. Triggering of the TRPV2 channel by cannabidiol sensitizes glioblastoma cells to cytotoxic chemotherapeutic agents. *Carcinogenesis*. 2013;34(1):48–57.
 253. Holland ML, Panetta JA, Hoskins JM, Bebawy M, Roufogalis BD, Allen JD, et al. The effects of cannabinoids on P-glycoprotein transport and expression in multidrug resistant cells. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(8):1146–54.
 254. Holland ML, Lau DTT, Allen JD, Arnold JC. The multidrug transporter ABCG2 (BCRP) is inhibited by plant-derived cannabinoids. *Br J Pharmacol*. 2007;152(5):815–24.
 255. Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, Hernández-Tiedra S, Salazar M, García-Taboada E, et al. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(1):90–103.

256. López-Valero I, Torres S, Salazar-Roa M, García-Taboada E, Hernández-Tiedra S, Guzmán M, et al. Optimization of a preclinical therapy of cannabinoids in combination with temozolomide against glioma [Internet]. Vol. 157, Biochemical Pharmacology. 2018. 275–284 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.08.023>
257. Mukhopadhyay P, Baggelaar M, Erdelyi K, Cao Z, Cinar R, Fezza F, et al. The novel, orally available and peripherally restricted selective cannabinoid CB 2 receptor agonist LEI-101 prevents cisplatin-induced nephrotoxicity. *Br J Pharmacol*. 2016;173(3):446–58.
258. Deng L, Ng L, Ozawa T, Stella N. Quantitative analyses of synergistic responses between cannabidiol and DNA-damaging agents on the proliferation and viability of glioblastoma and neural progenitor cells in culture. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;360(1):215–24.
259. Nabissi M, Morelli MB, Offidani M, Amantini C, Gentili S, Soriani A, et al. Cannabinoids synergize with carfilzomib, reducing multiple myeloma cells viability and migration. *Oncotarget*. 2016;7(47):77543–57.
260. Prather PL, Francisdevaraj F, Dates CR, Greer AK, Bratton SM, Ford BM, et al. CB1 and CB2 receptors are novel molecular targets for Tamoxifen and 4OH-Tamoxifen. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2013;441(2):339–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.10.057>